Tratate medicale

Tratat de NEFROLOGIE

ALEXANDRU CIOCÂLTEU

Editura Național

BUCUREȘTI

IV 87 608
BCU IASI

CUPRINS

CAPITOLUL I	Anatomia și embriologia aparatului urinar	7
CAPITOLUL II	Fiziologie și fiziopatologie renală	17
CAPITOLUL III	Imunologie și imunopatologie renală	163
CAPITOLUL IV	Semiologia bolilor renale și ale tractului urinar	213
CAPITOLUL V	Glomerulonefritele	285
CAPITOLUL VI	Nefropatii tubulointerstițiale	333
CAPITOLUL VII	Infecțiile tractului urinar	371
CAPITOLUL VIII	Nefropatii vasculare	421
CAPITOLUL IX	Rinichiul în alte boli	447
CAPITOLUL X	Bolile chistice ale rinichiului	499
CAPITOLUL XI	Rinichiul în sarcină	509
CAPITOLUL XII	Rinichiul senil	515
CAPITOLUL XIII	Litiaza urinară	519
CAPITOLUL XIV	Tumorile aparatului renourinar	533
CAPITOLUL XV	Insuficiența renală acută	563
CAPITOLUL XVI	Insuficiența renală cronică	593
CAPITOLUL XVII	Hemodializa	643
CAPITOLUL XVIII	Dializa peritoneală	661
CAPITOLUL XIX	Transplantul renal	671
CAPITOLUL XX	Teste de evaluare	683

AUTORII TRATATULUI

Prof. univ. dr. **ALEXANDRU CIOCÂLTEU**
Prof. univ. dr. **ADRIAN COVIC**
Prof. univ. dr. **PETRIŞOR GEAVLETE**
Prof. univ. dr. **MIHAI VOICULESCU**
Conf. dr. **GHEORGHIŢA ARON**
Conf. dr. **ION DINA**
Conf. univ. dr. **VLADIMIR ENE**
Şef lucrări dr. **CRISTIANA DAVID**
Şef lucrări dr. **DANIELA RĂDULESCU**
Asist. univ. dr. **CARMEN BOGEANU**
Asist. univ. dr. **ALINA CIOCÂLTEU**
Asist. univ. dr. **IOANA DANILIUC**
Asist. univ. dr. **GABRIEL PAUL FILIPESCU**
Asist. univ. dr. **MARIA MĂNESCU**
Asist. univ. dr. **BOGDAN MOCANU**
Asist. univ. dr. **ILEANA VĂCĂROIU**
Prep. univ. dr. **RĂZVAN DRAGOMIRESCU**
Medic primar oncologie medicală dr. **CARMEN BRÂNZAN**
Medic primar boli interne şi nefrologie dr. **DIMITRIE CAPŞA**
Medic primar boli interne şi nefrologie dr. **DANIELA CIORTEA**
Medic primar radiodiagnostic dr. **DANA MIHAELA COSTACHE**
Medic primar nefrologie dr. **DANIELA MARGARETA SPĂTARU**
Medic primar nefrologie dr. **LIVIA STOICA**
Asist. cercetare dr. **IULIANA GUŢU**
Medic specialist nefrologie dr. **FLAVIA MOVILĂ**
Medic specialist nefrologie **DIANA NISTOR**
Asist. cercetare dr. **PAULA POPESCU**
Medic rezident nefrologie dr. **ALINA SCOROJITU**

capitolul 1

ANATOMIA ȘI EMBRIOLOGIA APARATULUI URINAR

David Cristiana, Mănescu Maria, Daniliuc Ioana

Organogeneza aparatului urinar

Formarea aparatului urinar începe în sens craniocaudal din a treia săptămână de viață intraembrionară, prin apariția succesivă a trei structuri bilaterale: pronefrosul, mezonefrosul, metanefrosul.

Pronefrosul

Se formează în săptămâna a 3-a de viață embrionară, prin diferențierea în nefrotoame a cordoanelor celulare ale mezodermului intermediar aflat la nivelul primelor 8 somite cervicale. Nefrotoamele veziculează în 7-10 perechi de nefrotubuli, care se deschid proximal în cavitatea celomică, iar distal constituie tubul colector comun (duct pronefric, canalul Wolff). În a 4-a săptămână, ductul pronefric se deschide caudal în cloacă. Regresia pronefrosului începe caudal; chiar înainte de a se dezvolta distal începe să regreseze cranial.

Mezonefrosul

Se dezvoltă caudal de pronefros, începând din săptămâna a 4-a; la om este nefuncțional. Mezodermul mezonefrotic se veziculează ampular, apoi se invaginează pentru a forma capsula glomerulară, în care arterele segmentare ale aortei dorsale se ramifică în capilare glomerulare. Este momentul constituirii corpusculului mezonefric. Porțiunea distală a veziculei mezonefrice se deschide în ductul mezonefric. Mezonefrosul este constituit din 70-80 de glomeruli și tubuli, luând un aspect fusiform, de la septum transversum până la segmentul 3 lombar. La feții de sex feminin începe să regreseze după săptămâna a 8-a; la feții de sex masculin continuă să se dezvolte pentru a forma componente ale sistemului reproducător (ducturile eferente ale epididimului, ducturile deferente, veziculele seminale, ductul ejaculator).

Metanefrosul

Se dezvoltă între săptămânile a 5-a și a 36-a de viață intrauterină. Are origine dublă:

a. mugurele mezenchimatos (țesutul metanefrogen), aflat în regiunea somitelor lombosacrate;

b. mugurele ureteral de origine mezodermică, din care se vor dezvolta ureterul, bazinetul, calicele, tubii colectori.

La sfârșitul celei de-a 4-a săptămâni, mugurele nefrogenic conține două regiuni: o regiune posterioară, formată din celule mezenchimale nediferențiate într-o stromă primitivă și una anterioară, ocupată de structuri înalt specializate ale mezonefrosului; aceștia din urmă reprezintă nefronii mezonefrosului (glomeruli și tubi excretori) dispuși craniocaudal și tubii colectori, care drenează în ductul Wolffian; la rândul lui, acesta se evacuează în alantoidă (vezica urinară embrionară tranzitorie), drenând în cloacă – în stadiul respectiv aceasta fiind comună cu tubul digestiv.

Dezvoltarea vezicii urinare și a uretrei

Începe cu apariția septului urorectal, care împarte cloaca în regiunea dorsală sau rectală și ventrală sau urogenitală, și care comunică cu alantoida. Porțiunea cea mai caudală a mezonefrosului, despărțită acum de intestin, se transformă în sinusul urogenital, care se deschide la exterior, în direcție caudală și ventrală și comunică cu alantoida, în direcție cranială și dorsală. Ulterior, porțiunile cele mai caudale și ventrale ale sinusului urogenital se diferențiază în uretră, iar segmentele craniale și dorsale dau naștere porțiunii bazale a vezicii urinare. Trigonul vezical se dezvoltă din segmentul cel mai caudal al ductului Wolffian, iar porțiunea superioară din segmentul inferior al alantoidei.

Dezvoltarea ureterului și a rinichiului

Începe în săptămâna a 5-a, cu apariția mugurelui ureteral (un diverticul al ductului Wolffian), care se prelungește în mezenchimul nefrogenic în direcție dorsocranială, formând schița ureterului; din săptămâna a 6-a mugurele ureteral prezintă ramificații care vor da naștere rinichiului și componentelor sale, de la pelvis la nefron. Prima ramificație a mugurelui ureteral va forma rudimentul bazinetului; ramificațiile de gradul doi și trei constituie calicele majore; calicele minore derivă din ramificațiile de gradul 4-6; aria ciuruită a papilelor, din ramificațiile de gradul 4-9; ductele colectoare papilare, din ramificațiile de gradul 6-11. Între săptămânile a 10-a și a 14-a, calicele și bazinetul capătă o formă definitivă prin distensia lor de către prima urină formată.

Nefronii

Se formează din săptămâna a 10-a, prin microcondensări (cupe metanefrice) atașate extremităților ampulare ale tubilor colectori. Cupele formează o microcavitate centrală ce va comunica cu lumenul tubular (veziculele metanefrice). Cavitatea sau vezicula proliferează, se alungește și ia aspectul literei S. Vezicula „în S" are trei segmente: un segment superior, situat deasupra fantei superioare, comunicând cu tubii colectori; un segment mediu, între fantele superioară și inferioară și un segment inferior, sub fanta inferioară, pe suprafața externă a veziculei. Segmentul superior și cel mediu rămân tubulare și vor da naștere tubilor proximali și distali, precum și ramurii subțiri a ansei Henle. Segmentul inferior va da naștere capsulei Bowman. Extremitatea distală a veziculei va deveni o emisferă cu doi pereți: unul exterior care va forma foița parietală și altul interior care va deveni foița viscerală a capsulei Bowman. Între cele două foițe, vezicula metanefrică va forma camera de filtrare, iar în structura foiței interioare, celulele mezenchimatoase se diferențiază în celule mezangiale, celule ale musculaturii netede a arteriolelor glomerulare și celule granulare ale aparatului juxtaglomerular.

Elementele vasculare ale glomerulului derivă dintr-un capilar sanguin (evidențiat inițial la fanta inferioară, în momentul extinderii veziculelor metanefrice) care proliferează, se extinde și se diferențiază în arteriole și capilare glomerulare. Celulele mioepiteliale ale tunicii arteriolare medii și cele mezangiale derivă din celule mezenchimale primitive din fanta inferioară a veziculei „în S". Dezvoltarea elementelor epiteliale și vasculare are loc simultan cu alungirea veziculelor „în S" și cu diferențierea lor în variate segmente tubulare ale nefronului.

Între săptămânile a 5-a și a 15-a, apare comunicarea între nefronii pe cale de dezvoltare și ampulă; ampula nu induce formarea unui nou nefron înainte de finalizarea celui precedent și, consecutiv, se formează o nouă generație de tubi colectori. Între săptămânile a 15-a și a 22-a se formează arcadele; nefronii care se constituie nu se atașează de tubii colectori, ci devin legați unii de alții printr-un tub comun aflat în legătură cu canalul colector, ansamblul având aspect de arcadă. Între săptămânile a 22-a și a 36-a ampulele nu se mai ramifică, dar dau naștere la noi nefroni; fiecare nefron se atașează, în spatele zonei de creștere, de canalul colector. Pentru fiecare ampulă există 5-7 nefroni de generații diferite și, pe măsură ce se termină ultima generație, extremitățile canalelor colectoare degenerează. După a 36-a săptămână, activitatea ampulară încetează și nu mai produce tubi colectori sau nefroni. Tubii cresc în lungime și se maturizează.

Anatomia rinichiului

Localizare

Rinichii sunt organe pereche situate retroperitoneal, de-o parte și de alta a coloanei vertebrale lombare. Polul superior al fiecărui rinichi corespunde vertebrei doisprezece toracale, iar polul inferior celei de-a treia vertebre lombare. Rinichiul stâng este în relație cu coastele a XI-a și a XII-a posterior și anterior cu pancreasul, splina și flexura splenică a colonului. Rinichiul drept este ușor caudal ca poziție, aflându-se în relație: posterior – cu coasta a XII-a și anterior – cu ficatul, duodenul și flexura hepatică a colonului.

Aspect macroscopic

Aspect exterior

La adult, fiecare rinichi poate cântări între 125 și 170 g la bărbați și 115-155 g la femei și măsoară aproximativ 11 cm lungime, 5-7,5 cm lățime, având o grosime de 2,5 cm. La nivelul marginii mediale se găsește hilul renal, unde coexistă artera și vena renală, limfaticele, plexul nervos și pelvisul renal.

Rinichii sunt înconjurați de o capsulă fibroasă și de grăsimea perinefretică – în interiorul fasciei perirenale Gerota, cu originea în fascia perivertebrală – precum și de grăsimea paranefretică – în exteriorul fasciei; ambele depozite adipoase permit menținerea poziției și a mobilității normale ale rinichilor.

Secțiune sagitală

În secțiune sagitală, prin rinichi pot fi observate două zone: una externă, palidă – cortexul, cu aproximativ 1 cm grosime – iar cealaltă internă, mai întunecată – medulara, zone distincte atât prin origine embriologică, precum și prin organizarea morfologică și funcțională. Fiecare dintre ele trimite prelungiri către cealaltă la nivelul joncțiunii corticomedulare; ele sunt reprezentate de columnele renale Bertin, care pleacă din corticală către centrul medularei, și de razele Ferrein, pornite de la joncțiune în cortex și formate din ducturile colectoare și segmentele drepte ale tubilor proximali și distali. Fiecare rază medulară și cortexul ei înconjurător constituie un lobul renal.

Corticala

Corticala este de culoare roșiatică și aspect granulat datorită corpusculilor renali (glomerulii renali). Pe lângă zona centrală reprezentată de coloanele renale Bertin, prezintă o zonă periferică formată din pars radiata (piramidele Ferrein, radiațiile medulare Ferrein), alcătuită din tubii colectori și partea dreaptă a tubilor proximali și distali și pars convoluta (labirintul renal), situată între piramidele Ferrein – formată din corpusculii renali Malpighi, tubii contorți și vasele sanguine.

Medulara

Se divide în 8-18 mase de formă conică – piramidele renale Malpighi, separate între ele prin coloanele renale și poziționate cu baza către cortex și vârful către pelvisul renal, formând papila renală; fiecare papilă se deschide în pelvis prin 10-25 mici orificii, acestea reprezentând terminațiile distale ale ductelor Bellini colectoare și formând aria cribrosa (aria ciuruită). Fiecare piramidă este împărțită într-o zonă papilară sau internă și o zonă limitantă sau externă; zona papilară este reprezentată de papilă și situată în sinusul renal; zona limitantă este formată din restul piramidei, are structură striată, conținând striațiile palide (formate de tubii colectori) și striațiile roșiatice (formate din vasele sanguine).

Pelvisul renal

Este delimitat de epiteliul de tranziție și reprezintă porțiunea dilatată superioară a ureterului. El trimite către vârful papilelor două, uneori trei evaginări denumite calice majore, divizate în mai multe calice minore, câte una pentru vârful fiecărei unități piramidale. Din porțiunea inferioară a pelvisului renal emerge ureterul, la nivelul joncțiunii pieloureterale, coborând pe o distanță de aproximativ 28-34 cm, pentru a se deschide la nivelul fundului vezicii urinare. Pereții calicelor, ai pelvisului și ai ureterelor conțin celule musculare netede, care se contractă și asigură propagarea ritmică a urinei în vezică.

Microscopie

Nefronul – generalități, structură

În număr de aproximativ 1.000.000 în fiecare rinichi, nefronii au drept componente esențiale: glomerulul (corpusculul renal), tubul proximal, ansa Henle, tubul distal, segmentul conector și tubul colector; aparatul juxtaglomerular este parte integrantă a nefronului (figura 1).

Tipuri de nefron

După poziție și după lungimea ansei Henle se deosebesc două populații principale de nefroni.

a. Glomerulii din porțiunea superficială și medie a corticalei au ansele scurte, ajungând doar până în zona medulară externă.

b. Nefronii juxtamedulari, având glomerulii localizați în vecinătatea graniței corticomedulare, au anse lungi, cu segmentele descendent și ascendent foarte bine dezvoltate, care ajung până în medulara internă. Din numărul total de nefroni, cei scurți sunt, la om, de șapte ori mai numeroși decât cei lungi.

Structura medularei

Diferențele morfofuncționale dintre nefroni și modul în care aceștia sunt dispuși divizează medulara în două zone: internă și externă.

Medulara internă conține anse ascendente și descendente subțiri și tubi colectori, inclusiv ducte Bellini. În porțiunea internă a zonei medulare externe se găsesc anse descendente subțiri și ascendente groase, împreună cu tubi colectori; porțiunea externă conține segmentele terminale ale pars recta a tubilor proximali, anse ascendente groase și tubi colectori. Aceste diviziuni sunt importante în fiziologia mecanismului de concentrare a urinei.

B.C.U. "M. EMINESCU" IAŞI

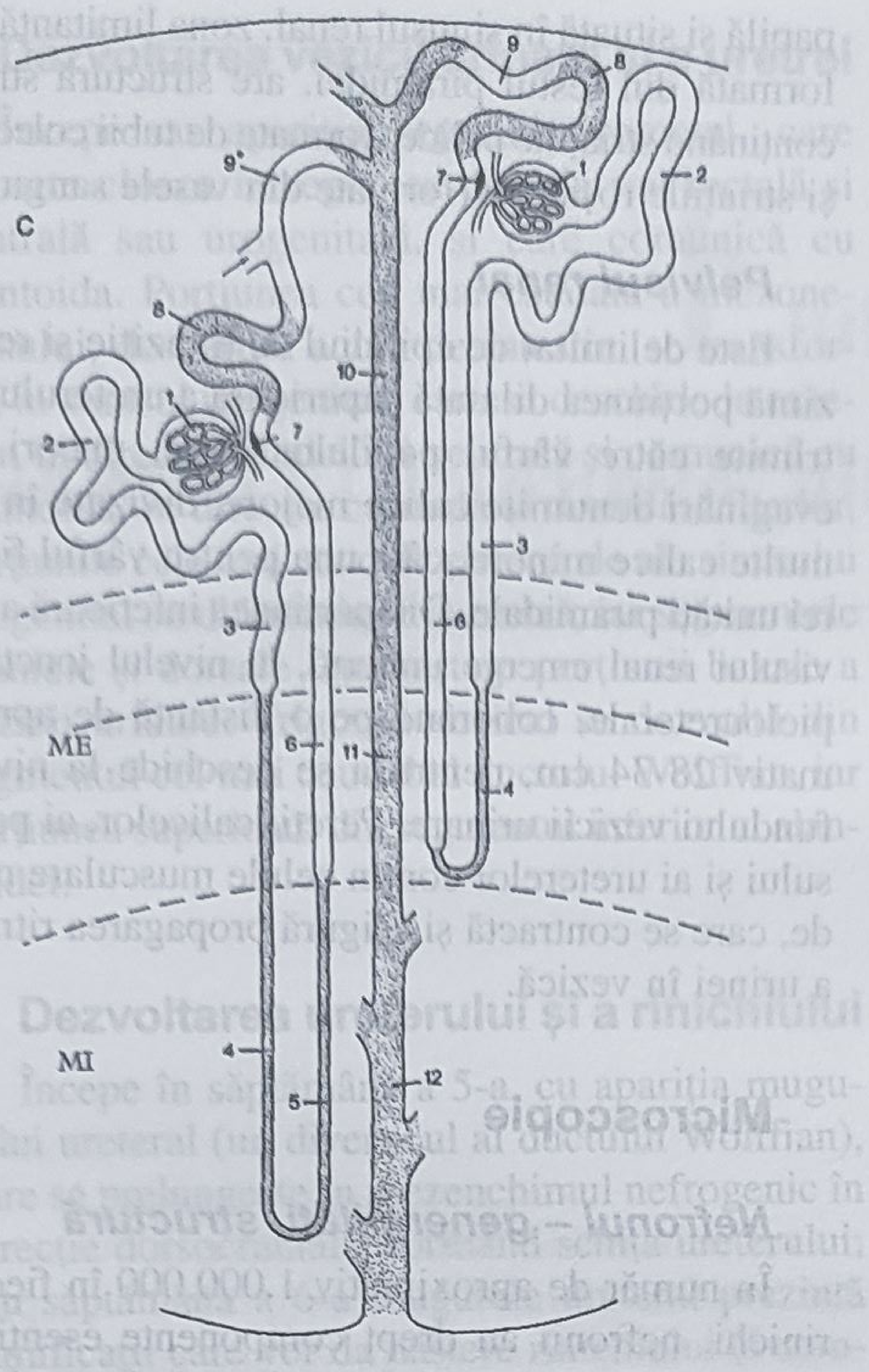


Figura 1. Organizarea nefronului: glomerul (1), tub contort proximal (2), tub drept proximal (3), ramură descendentă subțire a ansei Henle (4), ramură ascendentă subțire (5), ramură ascendentă groasă (6), macula densa (7), tub contort distal (8), tub colector (9), mai mulți nefroni se unesc și se varsă într-un duct colector, care cuprinde 3 regiuni distincte: duct colector cortical (10), duct colector din medulara externă (11) și duct colector din medulară internă (12.) C = corticală, MI = medulară internă, ME = medulară externă

Glomerulul

Generalități

Glomerulul este o structură lobulară rezultată din capilarizarea arteriolei aferente; suprafața medie a unui glomerul este de 0,3 mm^2; suprafața glomerulară totală este de 6.000 cm^2, din care 10% este constituită din pori – la nivelul acestora are loc filtrarea. 125 ml de urină primară sunt filtrați glomerular/minut; 0,2 ml de urină sunt filtrați/minut/cm^2.

Morfologie

Glomerulul este compus dintr-un ghem de capilare glomerulare specializate mărginit de celule endoteliale, o regiune centrală – denumită mezangiu – și capsula Bowman având două foițe, parietală și viscerală. El prezintă un pol vascular, prin care pătrunde arteriola aferentă și iese arteriola eferentă și un pol urinar care se continuă cu tubul contort proximal. Arteriola aferentă se divide în 2-5 ramuri, care formează o rețea de anse capilare anastomotice, grupate în 6-8 lobuli. Fiecare lobul are o structură de suport intercapilar a anselor capilare, denumită mezangiu. Ansele capilare sunt acoperite extern de epiteliul visceral (podocitele), iar intern de celule endoteliale fenestrate. Peretele capilar este astfel constituit din: endoteliul fenestrat, membrana bazală și podocite. Ghemul capilar glomerular este învelit de capsula Bowman, care este formată dintr-o membrană bazală și epiteliul parietal sau capsular. Componentele glomerulare sunt: celulele endoteliale, mezangiul, celulele epiteliale (podocitele), membrana bazală, capsula Bowman, aparatul juxtaglomerular (figura 2).

(1) Membrana bazală glomerulară (MBG) este cel mai important element structural al glomerulului. În microscopie optică, prin impregnare argentică sau colorație PAS, MBG delimitează aparent lumenul capilarelor. În realitate, în porțiunea axială a lobulilor ea trece de la o ansă capilară la alta, rămânând astfel o porțiune a peretelui capilar, delimitată numai de țesutul mezangial. În aceste zone matricea mezangială este interpusă între celulele endoteliale și cele mezangiale. La nivelul trecerii de la o ansă capilară la alta, MBG acoperă celulele și matricea mezangială. Grosimea membranei bazale variază după procedeele de colorare și prelucrare histologică. MBG are o grosime de aproximativ 2.700-3.500Å și o suprafață, de circa 1,2 m^2 (la ambii rinichi). În microscopie electronică, MBG prezintă o structură trilaminară, cu o zonă centrală mai densă, lamina densa, și două zone periferice mai puțin dense: lamina rara internă, către versantul endotelial, constituită predominant din polizaharide neutre, și lamina rara externă, către versantul epitelial, bogată în mucopolizaharide acide. Lamina rara externă și lamina rara internă au fiecare o grosime de 200-400 Å. MBG are o compozitie chimică complexă, fiind constituită din material proteic colagen și necolagen, hidroxilizine, carbohidrați și lipide; din punct de vedere fizico-chimic, MBG este un gel hiperhidratat, care împiedică trecerea celulelor sanguine. Modificările structurii ei chimice în diverse nefropatii glomerulare acute sau cronice interesează mai ales proteinele colagene și lipidele. Un rol important în procesul de formare și reînnoire a membranei bazale îl dețin celulele mezangiale, endoteliale și podocitare.

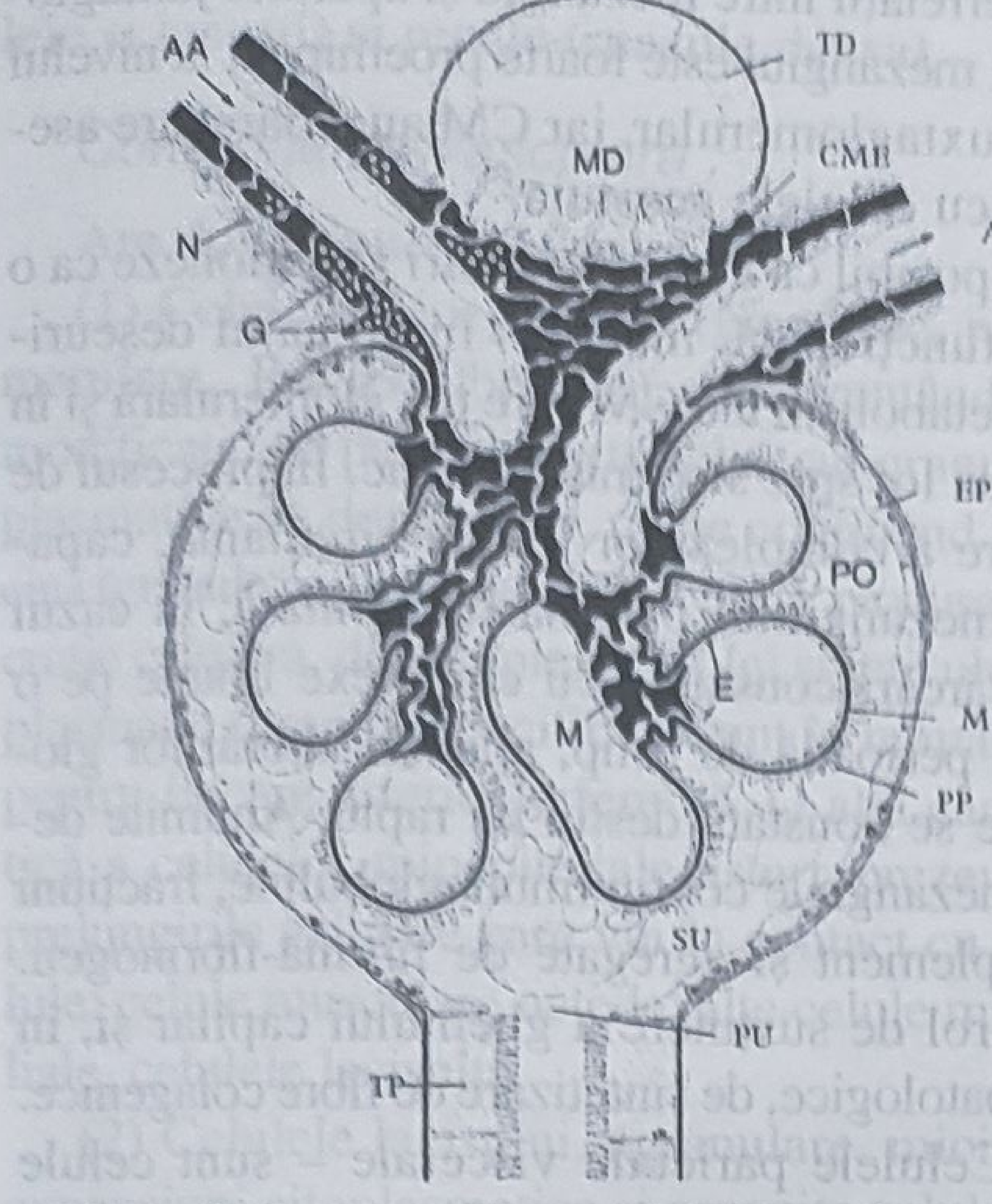


Figura 2. Structura glomerulului: arteriolă aferentă (AA), arteriolă aferentă (AE), macula densa (MD), tub distal (TD), celule granulare juxtaglomerulare (G), terminații nervoase simpatice (N), celule mezangiale (M), celule mezangiale extraglomerulare (CME), celule endoteliale (E), podocite epiteliale (PO), procese pediculate (PP), celule epiteliale parietale (EP), membrană bazală glomerulară (MBG), spațiu urinar (SU), pol urinar (PU), tub proximal (TP).

Principalele funcții ale MBG sunt cele de filtrare și de barieră selectivă. Cu ajutorul materialelor trasor macromoleculare, s-a demonstrat trecerea cu ușurință a acestora prin MBG. Permeabilitatea scade o dată cu creșterea greutății moleculare a substanțelor. Procesele de filtrare de la nivelul MBG sunt legate de variațiile în volum ale „porilor" din grosimea *laminei densa* și de structura rețelei fibrilare a gelului. În trecerea proteinelor prin peretele capilar, un rol important revine mărimii, formei și sarcinii electrice. Proteinele plasmatice având sarcini electrice negative sunt respinse de stratul de „glicocalix" care învelește celulele podocitare și endoteliale, fiind de asemenea încărcat negativ (situsuri anionice la nivelul celor trei componente ale MBG, formate din glucozaminoglicani bogați în heparan sulfat).

(2) Podocitele (celule epiteliale viscerale), de formă stelată, se găsesc pe versantul extern al membranei bazale glomerulare. Epiteliul visceral este alcătuit dintr-un singur rând de celule podocitare, care se găsesc la o anumită distanță de lamina rara externă, lăsând să se constituie spațiul subpodocitar. Celulele podocitare prezintă numeroase expansiuni citoplasmatice, unele mai groase (prelungiri primare), din care se desprind altele subțiri, bogat ramificate (prelungiri secundare); din acestea se desprind procesele terțiare. Procesele primare merg în paralel cu peretele capilar, de care sunt separate prin spațiul subpodocitar umplut cu ultrafiltrat primar. Procesele terțiare se numesc pedicele sau procese pediculate; între pedicele, la nivelul membranei bazale, există un spațiu îngust, care le separă, spațiu numit fantă de filtrare (pori de filtrare care au aproximativ 550Å). La nivelul zonei de contact se găsește o lamă citoplasmatică subțire, având un punct central dens. Nucleii celulelor podocitare sunt mai mari decât cei ai celulelor endoteliale și au o structură cromatiniană săracă.

Citoplasma este fin granulară, cu reticul endoplasmatic și aparat Golgi bine dezvoltate, puține mitocondrii, lizozomi, microtubuli și vacuole de pinocitoză. În citoplasmă apar buchete de fibrile distribuite difuz (substanță osmiofilă), mai accentuate la nivelul proceselor podocitare. Substanța osmiofilă din vecinătatea membranei bazale apare mult crescută în procesele proliferative. Podocitele dețin un rol important în sinteza și catabolismul MBG, fiind de asemenea implicate în reabsorbția materialului macromolecular. Se consideră că podocitele acționează ca o barieră la trecerea moleculelor cu o greutate moleculară de peste 100.000 D, fiind permeabile la moleculele cu o greutate moleculară optimă de 40.000 D. Spațiul dintre procesele podocitare face să scadă parțial trecerea moleculelor mai mici și a complexelor imune.

(3) Celulele endoteliale (CE) alcătuiesc stratul intern al anselor capilare, constituind prima structură între plasma sanguină și spațiul urinar. Sunt celule extrem de subțiri, având o citoplasmă periferică prevăzută cu numeroși pori (*lamina fenestrata*) și un nucleu central, care proemină spre lumenul capilar. Organitele citoplasmei (lizozomi, reticul endoplasmic neted și granulat, mitocondrii, corpuscul Golgi) sunt în număr redus. Porii sunt acoperiți de o lamă subțire diafragmatică, formată prin condensarea stratului extern al plasmalemei; suprafața porilor reprezintă 20-45% din suprafața totală a endoteliului capilar.

Celulele endoteliale formează o barieră față de particulele mari și celulele sanguine; semnificația rolului lor protector rezultă din împiedicarea contactului dintre trombocite și MBG, prevenind astfel microtrombozele. Diversele alterări ale endoteliului duc la formarea depozitelor de fibrină.

(4) Mezangiul (țesut intercapilar, regiunea axială) reprezintă o zonă care începe în regiunea hilului glomerular și se extinde, ramificându-se apoi în regiunea axială a lobulilor. Este situat între ansele capilare, fiind separat de lumenul acestora prin celulele endoteliale, iar de celulele epiteliale, prin MBG. La nivelul hilului glomerular, mezangiul vine în strâns contact cu aparatul juxta-

glomerular; există și posibilitatea unei comunicări libere între spațiul mezangial și lumenul capilar, deoarece MBG nu înconjoară complet capilarul, ci se răsfrânge pe partea externă a mezangiului. În constituția mezangiului intră celulele mezangiale, înconjurate de matricea mezangială, fibre argirofile.

Celulele mezangiale (CM) au un aspect stelat; ele reprezintă aproximativ 25% din numărul total al celulelor glomerulare; au un nucleu care apare deseori lobulat, citoplasmă cu numeroase expansiuni care se termină prin prelungiri de tipul pseudopodelor. Acestea pot pătrunde printre porii largi ai laminei fenestrata a celulelor endoteliale până la lumenul capilar, intrând astfel în contact cu sângele circulant. Alte expansiuni citoplasmatice, mai lungi, pătrund uneori până în spațiul subendotelial, de-a lungul MBG. Citoplasma celulelor mezangiale, în afară de organitele celulare, conține filamente grupate în fascicule ce conțin actomiozină și care au rol contractil; acestea sunt considerate a avea un posibil rol în reglarea fluxului sanguin în capilarele glomerulare. Între membranele celulelor mezangiale există joncțiuni (*gap jonctions*) care asigură cuplări metabolice și electrice între celule, ceea ce asigură o funcționalitate ca întreg a masei celulelor mezangiale.

Matricea mezangială (MM) este situată între celulele mezagiale și are un aspect amorf și fibrilar, de densitate inegală, fiind constituită dintr-o substanță fundamentală omogenă în care se descriu fibre fine. Structura chimică a MM este apropiată de aceea a MBG, constând în colagen sub formă de tropocolagen, înconjurat de material mucoid. Textura matricei este mult mai groasă și mai neregulată decât aceea a MBG, iar din punct de vedere imunologic există multe deosebiri antigenice. În rinichiul normal există doar cantități reduse de MM.

Funcțiile CM sunt de a sintetiza MM și de a da naștere celulelor endoteliale; această secreție este stimulată, între altele, de depunerea unor materiale diverse (metale grele sau material fibrinoid) în celulele mezangiale. De asemenea, CM au o capacitate remarcabilă de fagocitoză a reziduurilor filtrării glomerulare și de epurare a MBG; datele referitoare la fiziologia mezangiului arată posibilitatea încadrării CM în sistemul reticuloendotelial. Există un flux plasmatic continuu transmezangial. Substanțele plasmatice cu molecule mari care pot traversa MBG și ajung în spațiul subendotelial sunt astfel îndepărtate de pe suprafața de filtrare a MBG și sunt conduse spre celulele mezangiale fagocitare. La această funcție de epurare contribuie și expansiunile pseudopodice ale citoplasmei mezangiale, împinse până în porțiunile subendoteliale ale capilarului; pseudopodele au și rol de presoreceptori. Unele studii sugerează existența unei interrelații între mezangiu și aparatul juxtaglomerular; mezangiul este foarte proeminent la nivelul hilului juxtaglomerular, iar CM au o oarecare asemănare cu celulele acestuia.

Este posibil ca aceste structuri să acționeze ca o unitate funcțională, mai ales în drenajul deșeurilor de metabolism ale CM spre tija glomerulară și în evacuarea lor spre sistemul limfatic. În procesul de eliminare a complexelor imune circulante, capacitatea mezangiului pare să fie limitată; în cazul unei încărcări constante cu complexe imune pe o anumită perioadă de timp, apariția alterărilor glomerulare se constată destul de rapid. Anumite depozite mezangiale conțin imunoglobuline, fracțiuni de complement și agregate de fibrină-fibrinogen. CM au rol de susținere a ghemului capilar și, în situații patologice, de sintetizare de fibre colagenice.

(5) Celulele parietale viscerale – sunt celule scuamoase simple, unistratificate; împreună cu membrana bazală alcătuiesc peretele exterior al capsulei Bowman care înconjoară ghemul capilar; la nivelul polului vascular se continuă cu epiteliul visceral, iar la nivelul polului opus, cu peretele tubului contort proximal.

Conțin, în afara organitelor celulare obișnuite, un număr important de filamente asemănatoare cu cele din structura mușchiului neted, care ar reprezenta miozina și ar contribui la formarea crescenturilor. În zona apicală, celulele parietale epiteliale prezintă microvilozități implicate în pinocitoză. Între celule există joncțiuni intercelulare strânse care au rol în funcția de reabsorbție a celulelor epiteliale.

(6) Celulele peripolare – reprezintă componente ale aparatului juxtaglomerular, cu posibil rol de control. Ele sunt localizate la originea ghemului capilar, în spațiul Bowman, și se află interpuse între epiteliul visceral și cel parietal, pe membrana bazală a capsulei Bowman; marginea lor superioară se află în spațiul urinar. Conțin granule secretorii care își eliberează conținutul în spațiul Bowman, motiv pentru care se presupune că ar fi implicate în reglarea transportului transtubular.

Aparatul juxtaglomerular (AJG)

Definiție. Structură

Reprezintă o structură specializată, situată la contactul dintre tubul contort distal și vasele hilului, având un rol important în reglarea hemodinamică glomerulară. Elementele principale ale AJG sunt reprezentate de celule diferențiate aflate în contact cu: porțiunea terminală a arteriolei aferente, *macula densa* – segment specializat al tubului distal, regiunea mezangială extraglomerulară, *lacisul*, arteriola aferentă a glomerulului; *celulele mioepiteliale* se

pot subîmpărți în: componente vasculare (arteriolele și lacisul) și renale (macula densa).

Componenta vasculară

Are două tipuri celulare:

(1) Celulele mioepiteliale (granulare, juxtaglomerulare, Ruyter-Oberling), reprezentând celule modificate ale peretelui arteriolar; au granule citoplasmatice de două tipuri, unele conținând lipofuscină (granule nespecifice), altele renină, produse prin secreție celulară, de complexul Golgi și reticulul endoplasmatic (granule specifice). Sunt în număr de 5-6 pentru fiecare arteriolă aferentă. O altă caracteristică a celulelor mioepiteliale este reprezentată de prelungirile celulare care vin în contact cu alte celule: celule musculare netede, alte celule mioepiteliale, celulele lacisului.

(2) Celulele lacisului, agranulare, mici, având expansiuni citoplasmatice și organite celulare normale, se găsesc între arteriolele hilului și macula densa; ele fac legătura cu mezangiul glomerular. Se aseamănă cu celulele mezangiului intraglomerular. Prezintă numeroase ramificații extinse, ce realizează contacte cu toate celulele AJG cu excepția celulelor maculei densa.

Ambele tipuri celulare posedă caracteristici care le sugerează originea de mușchi neted.

Macula densa

Este o formațiune specializată din structura tubului contort distal, care ajunge în contact cu celulele lacisului și arteriolele hilului glomerular. Dispoziția celulelor ei este caracteristică, în „palisadă"; rolul lor este de a transmite celulelor epiteloide granulare informații privind volumul, presiunea, compoziția ionică a lichidului tubular. Astfel, AJG intervine în reglarea circulației sanguine la nivel glomerular și a echilibrului hidroelectrolitic, acționând ca un aparat barosenzitiv și chemoreceptiv.

Tubii renali

Structură

Tubul renal începe la polul urinar al glomerulului; este format dintr-un segment proximal, unul intermediar și altul distal. Peretele tubului urinifer este constituit dintr-un epiteliu monostratificat – nefrocite – pe o membrană bazală tubulară, PAS-pozitivă.

(1) Tubul proximal – este format dintr-o porțiune contortă inițială, pars convoluta, și una dreaptă, pars recta; începe abrupt, la polul urinar al glomerulului și formează numeroase convolute în vecinătatea acestuia, înainte de a descinde în medulară ca segment drept, alcătuind razele medularei. Din punct de vedere ultrastructural, tubul proximal se poate împărți în trei segmente: primul segment (S1 sau P1), corespunzător primei porțiuni a părții contorte; al doilea segment (S2 sau P2), corespunzător porțiunii terminale a părții contorte și porțiunii inițiale a părții drepte; al treilea segment (S3 sau P3), corespunzător restului părții drepte, întinzându-se până la tranziția cu segmentul subțire descendent al ansei Henle.

Pars convoluta prezintă o membrană bazală care o continuă pe cea a capsulei Bowman, având aproximativ aceeași structură biochimică și fiind formată din filamente fine omogene. Pe membrana bazală se găsesc celule înalte, columnare, organizate pe un singur rând, a căror membrană prezintă spre lumen pachete dense de microvili, constituind „marginea în perie". La baza marginii în perie, membrana celulară formează pliuri, care sunt parțial acoperite de un material electronoopac – glicocalix. Nucleii au dispoziție mediană; numeroase mitocondrii paralele cu axul mare al celulei dau aspectul striat al citoplasmei la polul bazal. Prin interdigitații, între celule învecinate se formează un compartiment extracelular complex, denumit spațiul lateral intercelular sau labirintul bazal.

La polul superior, o structură specializată – *zona ocludens* – separă spațiul intercelular de lumenul tubilor; ea este formată prin fuziunea suprafețelor externe ale membranelor plasmatice ale celulelor adiacente pe o distanță de 20-40 nm și apare în secțiune ca pentalaminară. Acest spațiu intercelular este deschis la suprafața peritubulară a celulei la nivelul membranei bazale. Suprafața totală a pereților acestui sistem, determinată prin studii morfometrice în microscopie electronică, este de 29.000 mm^2/mm de tub proximal, iar studii-trasor cu molecule de greutate moleculară mare nu au putut încă demonstra un mecanism șunt la nivelul zonei ocludens.

Imediat sub *zona ocludens* se situează o a doua regiune specializată, denumită *zona adherens*, structură formată din alăturarea a două membrane plasmatice adiacente trilaminare, separate printr-o extensie a spațiului intercelular; împreună cu zona ocludens, ea formează o centură continuă în jurul celulei. Complexitatea structurii acestei părți a tubului proximal corespunde necesităților de transport activ, de maximă intensitate la acest nivel.

Pars recta, mai simplă structural, este lipsită de labirintul bazal, iar mitocondriile sale sunt dispuse neregulat. În citoplasmă se găsesc câțiva lizozomi, reticul endoplasmatic neted și fibrile dispuse în mănunchiuri, cu un conținut de actomiozină. Aceste deosebiri morfologice vin în sprijinul afirmației că pars recta este mult mai puțin implicată în absorbția de sodiu și apă, care

necesită transport activ la nivelul tubilor.

(2) Ansa Henle – reprezintă continuarea porțiunii drepte a tubului proximal; tranziția între ele are loc în medulară și face delimitarea între porțiunile internă și externă ale zonei medulare externe. Această tranziție nu se produce la același nivel pe toată circumferința rinichiului, după cum nici lungimea anselor Henle nu este aceeași în cadrul populației de nefroni; din zona juxtamedulară pornesc anse lungi care ajung în medulara internă; din glomerulii mai superficiali, ansele ajung în medulara externă sau la joncțiune, iar ansele nefronilor corticalei superficiale pot chiar să nu atingă limita medularei. Vascularizațiile lor diferă în funcție de topografie. Capacitatea de realizare a procesului de concentrare a urinei la mamifere este asigurată de modul complex de dispunere a segmentelor intermediare nefronale.

Structural, ansa Henle este constituită din două brațe care formează o buclă.

Ramura descendentă subțire este acoperită de un epiteliu turtit, cu celule neregulate și interdigitate, având componente complexe, care în trecerea către ramura ascendentă, devin mai puțin elaborate. Prin microscopie electronică se deosebesc patru tipuri de epitelii de-a lungul porțiunilor descendente ale anselor Henle ale diverșilor nefroni, având conținut diferit în enzime, în funcție de dispunerea lor în medulară și rolurile pe care le îndeplinesc în cadrul multiplicării în contracurent:

– epiteliul de tip I, în nefronii scurți, format din celule plate, așezate în unistrat pe o lamina bazală subțire;
– epiteliul de tip II, în nefronii cu anse lungi din medulara externă, format din celule cu numeroase interdigitații celulare și numeroși microvili la polul apical;
– epiteliul de tip III, în porțiunea inferioară a segmentului subțire descendent, format din celule plate, fără microvili, fără interdigitații;
– epiteliul de tip IV, la nivelul segmentului subțire ascendent al ansei Henle, format din celule plate, asemănătoare celor de tip II.

Ramura ascendentă groasă este considerată de anumiți autori ca fiind o parte a segmentului distal. Joncțiunea ei cu ramura subțire se realizează diferit ca dispunere pentru diversele tipuri de nefroni, la cei lungi realizând limita între medularele internă și externă, în timp ce la cei scurți tranziția se face în cadrul medularei interne. Structural, epiteliul ansei ascendente este format din celule cubice, cu bordura conturată de microvili, conținând numeroase mitocondrii elongate orientate perpendicular pe membrana bazală și înconjurate de invaginații ale plasmalemei bazale. Această dispoziție este mai evidentă în zonele cu puternică activitate ATP-azică. Ca organite, sunt prezente aparatul Golgi bine dezvoltat și reticul endoplasmic rugos și neted, dar nu apar desmozomi; ca și la nivel proximal, aici apar interdigitații care realizează *zona ocludens*, studiile-trasor ultrastructurale sugerând un posibil mecanism șunt paracelular pentru transportul fluidelor.

(3) Tubul distal – reprezintă segmentul nefronal dintre ansa Henle și tubul colector; este format din două părți structural diferite.

Pars recta, porțiunea dreaptă ascendentă, cu diametrul de 40-60 μ, este constituită din celule epiteliale puțin înalte, cu o membrană celulară bazală ce trimite numeroase invaginări constituind labirintul bazal, mult mai bine dezvoltat decât în porțiunea următoare; mitocondriile au un aranjament paralel în compartimentele labirintului bazal, situându-se perpendicular pe membrană. În microscopia electronică se evidențiază două tipuri de pattern-uri apicale ale celulelor tubului drept distal: celule cu polul apical neted, cu puțini microvili dispuși la periferie, și celule cu pol apical rugos, cu numeroși microvili.

Pars convoluta, segment contort distal, cu diametrul mai mic decât al porțiunii inițiale, de 20-50 μ, începe cu o parte specializată situată lângă originea glomerulului, denumită *macula densa* (pars maculata), cu celule dispuse specific „în palisadă". Ca structură, celulele părții convoluta le refac pe cele ale porțiunii groase ascendente a ansei Henle. În MO, ele apar cuboidale înalte, cu numeroase mitocondrii elongate care se întind de la bază la suprafața apicală a celulei, suprafață convexă și acoperită cu microvili scurți (lipsește marginea în perie, atât de bine dezvoltată la porțiunea contortă a segmentului proximal); în componența celulelor intră nuclei situați median, lizozomi abundenți, corpi multiveziculari, microtubuli și un bogat reticul endoplasmatic rugos si neted. În ME se observă și aici complexul joncțional, cu zona ocludens și zona adherens, prin care s-a demonstrat un transport paracelular de tip șunt pentru substanțele coloidale.

(4) Segmentul conector – reprezintă o regiune de tranziție între nefronul distal și ductul colector; la nefronii superficiali, segmentele conectoare se continuă direct în tubii colectori inițiali, iar la toți ceilalți nefroni se unesc și formează arcade, care apoi drenează în tubii colectori. Histologic, reprezintă trecerea treptată de la celulele tubului distal la cele ale tubului colector. La acest nivel există trei tipuri de celule: celule epiteliale ale tubului contort distal, celulele proprii tubului conector și celulele principale, proprii tubului colector.

(5) Ductul colector – pornește de la nivelul segmentului distal renal, ca segment colector cortical cu diametrul de 50 μ; mai multe ducte confluează în segmentul medular extern, continuat cu segmentul medular intern, cu diametrul de 100-200 μ; ele formează ductele papilare sau Bellini, ce se deschid la nivelul ariei cribrosa pe suprafața papilei renale. Se deosebesc două tipuri de celule în componența ductele colectoare: cele principale, clare, majoritare ca prezență, și cele întunecate.

Celulele clare posedă citoplasmă săracă și câteva organite, în special mitocondrii. În membrana celulară apicală se recunosc microvili, iar la polul bazal al celulelor scurte invaginări ale membranei plasmatice. Uneori, se pot întâlni fagozomi, corpi multiveziculari, reticul endoplasmatic rugos și granule de lipofuscină.

Celulele tubului colector s-au dovedit a fi locuri principal de sinteză a prostaglandinelor, prin activitatea prostaglandin-sintetazei la nivelul microzomilor; PG se secretă apoi cu ajutorul reticulului endoplasmatic, nefiind depozitate.

Topografia structurilor nefronice

• în porțiunea convolută a corticalei: glomerulii, tubii contorți ai segmentelor proximal și distal;
• în porțiunea radiată a corticalei (radiațiile medulare): piesele intermediare, porțiuni ale tubilor drepți aparținând segmentelor proximal și distal;
• în medulară: tubii drepți ai segmentelor proximal și distal, segmentele intermediare, tubii colectori.

Interstițiul renal

Țesutul conjunctiv renal este compus din celule interstițiale dispersate într-o matrice laxă, extracelulară, alcătuită din glucozaminoglicani sulfatați și nesulfatați. Ponderea celulelor în cadrul acestei structuri și dimensiunile spațiului interstițial sunt diferite, crescând pe măsură ce avansăm dinspre cortex spre medulară.

În cortex se pot recunoaște două tipuri celulare interstițiale; celulele majoritare sunt fibroblaștii, poziționați între membranele bazale tubulare și capilarele peritubulare, având formă stelată, și organite – între care predomină aparatul Golgi și reticulul endoplasmatic; tipul celular mai rar întâlnit este reprezentat de celule ale seriei mononucleare, cu conținut bogat de lizozomi și vacuole fagocitare.

Interstițiul medular este extrem de bine reprezentat, având în compoziție trei tipuri de celule cu funcții dovedite în sinteza de prostaglandine și rol important atât în fagocitoză, cât și în formarea matricei interstițiale care le înconjoară; unele studii conferă acestor celule proprietăți contractile și sugerează participarea lor la procesul de formare a urinei.

Ca histologie, tipul I celular este cel mai abundent, fiind caracterizat prin prezența proceselor celulare elongate și prin numeroasele incluziuni lipidice (care sunt limitate de citomembrane și variază ca număr, în funcție de statusul fiziologic al individului); reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi sunt foarte bine dezvoltate; în citoplasmă sunt prezenți numeroși microtubuli. Acest tip de celule se găsește în medulară într-un contact strâns cu ramurile subțiri ale ansei Henle și vasa recta, alcătuind structuri scarificate. Tipul II sunt celule ovalare, cu numeroși lizozomi, dar fără incluziuni lipidice. Tipul III corespunde pericitelor, situate în apropierea vaselor drepte descendente. Celulele de tipurile II și III ale interstițiului medular sunt mai sărace ca prezență și alcătuire.

Vascularizația renală

În condiții bazale, rinichiul primește 20% din debitul cardiac. Prin studii efectuate cu fluxmetre arteriale și variații de flux induse de agenți farmacologici, au putut fi stabilite caracteristicile vascularizației intrarenale (figura 3); aceasta s-a dovedit a fi compusă din mai multe rețele microvasculare distincte: microvascularizația glomerulară, microvascularizația corticală peritubulară și cea unică a medularei.

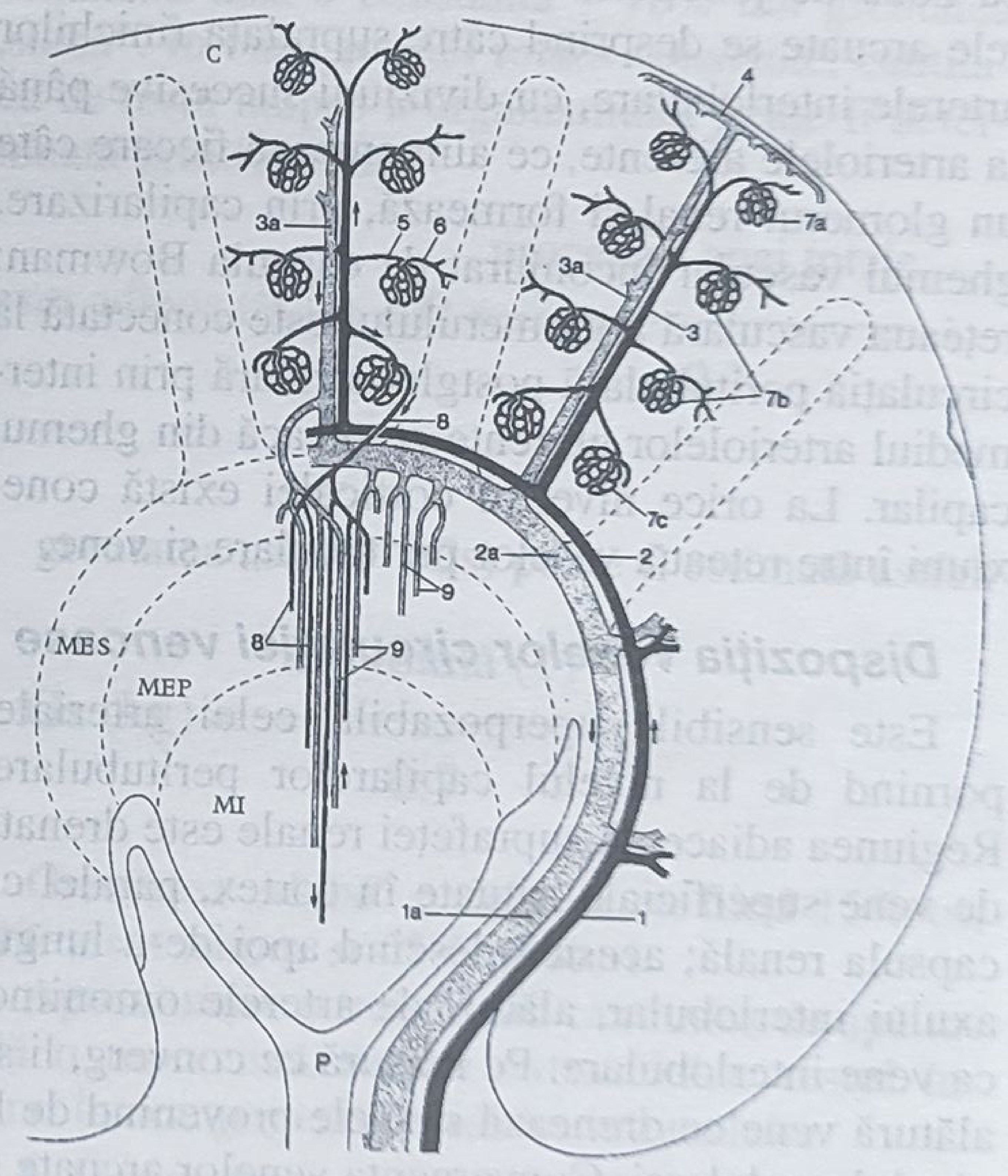


Figura 3. Vascularizația renală: arteră și venă interlobare (1 și 1a), arteră și venă arcuate (2 și 2a), arteră și venă interlobulare (3 și 3a), venă stelată (4), arteriolă aferentă (5), arteriolă eferentă (6), capilare glomerulare (7) (superficiale (7a), mediocorticale (7b), juxtamedulare (7c)), vasa recta descendente (8), vasa recta ascendente (9).
C = corticală,
ME = medulară externă,
MIP = medulară internă profundă,
MIS = medulară internă superficială.

Vascularizaţia arterială

Fiecare rinichi este irigat de o singură arteră renală, deşi nu sunt rare cazurile în care există două sau mai multe artere accesorii.

Pornind din aorta abdominală, arterele renale pătrund în rinichi la nivelul hilului. Aici se divid în ramurile anterioară şi posterioară; din ramura anterioară se despart cele patru artere segmentare care alimentează apexul, segmentele superior şi mediu ale suprafeţei anterioare, precum şi întregul pol inferior renal; ramura principală posterioară irigă mai mult de jumătate din suprafaţa posterioară şi, ocazional, dă naştere unei mici ramuri apicale segmentare.

Nu există anastomoze între arterele principale sau ramurile lor (sunt artere de tip terminal). Destul de frecvent, rinichii primesc artere aberante provenind din arterele mezenterică superioară şi suprarenală testiculară sau ovariană. Arterele accesorii adevărate emerg din aorta abdominală şi alimentează, cel mai adesea, polul inferior renal. Diviziunea ulterioară a arterelor segmentare dă naştere arterelor interlobare, ce pătrund în cortex de-a lungul columnelor Bertin, din care emerg arterele arcuate, ale căror diviziuni merg în paralel cu zona de joncţiune corticomedulară. Din arterele arcuate se desprind către suprafaţa rinichilor arterele interlobulare, cu diviziuni succesive până la arteriolele aferente, ce alimentează fiecare câte un glomerul renal şi formează, prin capilarizare, ghemul vascular înconjurat de capsula Bowman; reţeaua vasculară a glomerulului este conectată la circulaţia peritubulară postglomerulară prin intermediul arteriolelor eferente ce pleacă din ghemul capilar. La orice nivel al corticalei există conexiuni între reţeaua vaselor peritubulare şi vene.

Dispoziţia vaselor circulaţiei venoase

Este sensibil superpozabilă celei arteriale, pornind de la nivelul capilarelor peritubulare. Regiunea adiacentă suprafeţei renale este drenată de vene superficiale, situate în cortex, paralel cu capsula renală; acestea descind apoi de-a lungul axului interlobular, alături de arterele omonime, ca vene interlobulare. Pe măsură ce converg, li se alătură vene ce drenează sângele provenind de la nivelul medularei. Convergenţa venelor arcuate şi interlobare dă naştere mai multor trunchiuri ce alcătuiesc vena renală (câte una pentru fiecare rinichi) care emerge spre vena cavă inferioară, la nivelul hilului renal.

Circulaţia limfatică

Fluidul interstiţial părăseşte rinichiul prin două reţele limfatice diferite, una superficială, capsulară şi un sistem hilar, mai profund. Originea sistemului limfatic cortical se află în jurul arterelor interlobulare, sub formă de capilare limfatice omonime, care drenează în vase limfatice arcuate la nivelul zonei de joncţiune corticomedulară. Din aceste vase iau naştere limfatice interlobare ce drenează în vasele hilare; acestea din urmă prezintă pe traiectul lor numeroase valve. Sistemul limfatic subcapsular este mai puţin dezvoltat; el drenează în limfaticele subcapsulare, reprezintă unităţile de legătură între cele două sisteme de drenare a fluidului interstiţial. Din punct de vedere microscopic, peretele vaselor limfatice este format dintr-un singur rând de celule endoteliale şi nu are suport membranar.

Inervaţia renală

Inervaţia rinichiului este de natură vegetativă, provenind din: ganglionii celiac, mezenteric superior şi aorticorenal; din splahnicul mic şi mare; din lanţul simpatic şi câteva fibre vagale. Distribuţia nervilor la nivelul parenchimului renal o urmează, în linii generale, pe cea a arterelor. În jurul arteriolelor aferente, a arterelor arcuate şi interlobulare există fibre adrenergice şi colinergice înconjurând celulele musculare netede; la nivelul arteriolelor eferente aparţinând glomerulilor juxtamedulari şi al arteriolelor rectale este evidentă o reţea de fibre nemielinizate, prezentă şi în jurul pereţilor *vasa recta* venoase. Fibrele nervoase se găsesc în strânsă legătură cu tubii proximali şi distali, mai ales în vecinătatea hilului glomerular şi a aparatului juxtaglomerular; în regiunea corticomedulară şi la nivelul ţesutului perivascular sunt prezente fibre nervoase adrenergice, mielinizate şi nemielinizate.

Bibliografie

1. Brenner BM, Rector FC Jr, The Kidney, ed 5,WB Saunders, Philadelphia, 2001.

2. Heptimstall RH, Pathology of the Kidney, Little, Brown, Boston,1966.

3. Jorgensen F, The Ultrastructure of the Normal Human Glomerulus, Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1966.

4. Kefalides NA, Biology and Chemistry of Basement Membranes, Academic Press, New York, 1978.

5. Massry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology, ed 3, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

6. V. Papilian, Anatomia omului, Editura Medicală, 1982.

7. Pattern BM, Human Embryology, ed 3, Blakiston Division, Mc-Graw-Hill, New York, 1968.

8. Rouillier C, Muller AF, The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology, Academic Press, New York, 1969.

9. Saxen L, Organogenesis of the Kidney, Cambridge University Press, Cambridge, UK,1987.

10. Saxen L, Lehtonen E, Embryonic Kidney in Organ Culture, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1987.

11. Seldin DW, Giebisch G, The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Raven Press, New York, 1985.

12. Ursea N, Tratat de nefrologie, Editura Artprint, 1994.

capitolul 2

FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE RENALĂ

Rădulescu Daniela, Ciocâlteu Alexandru, Dragomirescu Răzvan

Introducere

Funcțiile rinichiului

1. Excreția compușilor anorganici: ioni de Na, K, Ca, Mg, H, bicarbonat, compensând cu exactitate aportul și excreția acestor substanțe pe alte căi (tract gastrointestinal, piele).

2. Excreția reziduurilor organice: uree, creatinină – în cantități care egalează rata producerii acestora.

3. Reglarea tensiunii arteriale: formarea și eliberarea de renină (component principal al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) și controlul renal hidroelectrolitic.

4. Reglarea eritropoiezei: se realizează prin formarea și eliberarea de eritropoietină la nivel renal.

5. Activarea vitaminei D: hidroxilarea finală renală convertește vitamina D în cea mai activă formă biologică a sa.

Compartimentele lichidelor din organism

Distribuția apei în organism

a. Apa totală din organism constituie 55-60% din greutatea corporală la bărbați și 45-50% la femei; distribuția acesteia este următoarea:
– mușchi 50%;
– piele 20%;
– alte organe 20%;
– sânge 10%.

Volumul apei totale din organism scade odată cu vârsta și gradul de obezitate, ponderea acesteia rămânând însă o constantă – 70% din greutatea „slabă". În baza acestei relații constante, cantitatea de țesut adipos a organismului poate fi determinată prin formula:

$$\text{țesut adipos (\%)} = 100 \text{ x} \frac{\text{procentul apei totale}}{0{,}7};$$

greutatea „slabă" (Gs) poate fi estimată astfel:

$$\text{Gs (kg)} = \frac{\text{apa totală (1)}}{0{,}7}.$$

Greutatea „slabă" e definită ca fiind 15% os, 10% țesut adipos și 75% țesuturi.

Aproximativ o treime din cantitatea de apă totală o reprezintă fluidul extracelular, restul intrând în componența fluidului intracelular.

b. Compartimentul extracelular include:

(1) Plasma – aproximativ 3,5 l la un adult tânăr de 70 kg, reprezintă 25% din volumul extracelular.

Volumul sanguin constituie 8% din greutatea totală a organismului, putând fi obținut din volumul plasmatic și hematocrit, după relația:

$$\text{Volumul sanguin (1)} = \text{volumul plasmatic} \times \frac{100}{100 - \text{hematocrit}}$$

Volumul sanguin reprezintă aproximativ 80 ml/kg corp.

(2) Fluidul interstițial – 75% din compartimentul extracelular – aproximativ 10,5 l la un adult cântărind 70 kg; reprezintă fluidul care circulă intercelular, incluzând limfa (2-3% din greutatea corporală).

(3) Fluidul transcelular – aproximativ 1 litru la majoritatea indivizilor – reprezintă 15 ml/kg corp. Acest compartiment include: secrețiile digestive, sudoarea, lichidul cerebrospinal, pleural, sinovial, intraocular și pericardic, bila și lichidele luminale ale intestinului, tiroidei și cohleei.

- fluidul gastrointestinal luminal constituie aproximativ jumătate din cel transcelular, ocupând 7,4 ml/kg corp;
- lichidul cerebrospinal este în cantitate de 2,8 ml/kg corp;
- lichidul biliar reprezintă 2,1 ml/kg corp.

c. *Volumul compartimentului intracelular* (LIC) variază între 30 și 40% din volumul total al organismului.

Măsurători volumetrice ale compartimentelor lichidiene

a. Principiul diluției

Volumul de apă din fiecare compartiment poate fi măsurat indirect, prin relația dintre cantitatea de substanță introdusă (Q), volumul în care această substanță este distribuită (V) și concentrația finală obținută (C).

$$C = \frac{Q}{V} \quad \text{sau} \quad V = \frac{Q}{C},$$

unde V reprezintă volumul (în ml) în care cantitatea Q (în g, kg sau mEq) este distribuită pentru a realiza concentrația C (în g/ml, kg/l, mEq/ml sau l).

Măsurarea volemică prin principiul diluției are drept condiție distribuția omogenă a substanței la nivelul compartimentului investigat. Ecuația prezentată se modifică în cazurile în care:

- solvitul părăsește compartimentul, prin excreție în urină sau transfer în alt compartiment, unde există o concentrație diferită;
- solvitul este metabolizat;
- solvitul se evaporă la nivel cutanat sau de tract respirator.

În aceste cazuri, cantitatea de substanță pierdută din compartimentul lichidian este scazută din cea administrată:

$$C = \frac{\text{Q administrată - Q îndepărtată}}{C},$$

^3H_2O este un izotop instabil, fiind substanța de primă alegere în măsurarea apei totale a organismului. Este un slab emițător beta, cu timp de înjumătățire biologic de 10 zile și timp de înjumătățire fizic de 12 ani. Alte substanțe utilizate:

- antipirina și N-acetil-amino antipirina;
- oxidul de deuteriu (^2H_2O), izotop stabil;
- ureea și tioureea.

b. Volumul fluidului extracelular

Substanțele utilizate pentru măsurarea volumului fluidului extracelular sunt de două tipuri:

- zaharide – inulina, zaharoza, rafinoza, manitolul;
- ioni – tiosulfat, tiocianat, sulfat, clor, brom, sodiu.

Volumul fluidului interstițial nu poate fi măsurat cu exactitate, deoarece nu există o substanță care să fie distribuită în exclusivitate la acest nivel; el este calculat prin diferența dintre volumul fluidului extracelular și volumul plasmatic.

Măsurarea volumului plasmatic poate fi efectuată prin două metode:

- folosind substanțe care nu pătrund în eritrocite și nici nu părăsesc sistemul vascular:
  - colorant albastru Evans (T-1824);
  - albumină serică umană radioiodată (RISA);
  - gamaglobulină și fibrinogen radioiodați.
- folosind proprietatea radioizotopilor de fosfor (323P), fier (55,59Fe) și crom (51Cr) de a penetra și a se lega de eritrocite.

Volumul plasmatic este calculat pe baza volumului eritrocitar (VE) și a hematocritului (Ht):

$$VP(1) = VE(1) \times \frac{(100 - Ht)}{100}.$$

c. Volumul fluidului intracelular

Nu poate fi măsurat direct, neexistând substanțe cu distribuție limitată la acest nivel; se calculează scăzând volumul fluidului extracelular din totalul greutății corporale.

Dereglări ale volumelor și concentrațiilor fluidelor din organism

Distribuția lichidelor organismului la nivelul compartimentelor extracelular și intracelular este determinată de acțiunea forțelor osmotice; apa se deplasează dintr-o regiune cu osmolaritate scăzută către orice regiune hiperosmolară.

a. Deshidratarea

(1) izoosmotică – fluidul pierdut din plasmă este înlocuit de la nivelul spațiului interstițial; volumul fluidului extracelular se reduce, fără a-și modifica osmolaritatea și nedeterminând schimbări la nivel intracelular.

Cauze:
– hemoragii;
– arsuri;
– pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree).

(2) hiperosmotică – plasma devine inițial hiperosmotică, determinând transfer de fluid din compartimentul interstițial, care este înlocuit imediat de fluidul din compartimentul intracelular; în final, ambele compartimente – intra- și extracelular – au volum scăzut și osmolaritate crescută.

Cauze:
– aport lichidian insuficient;
– diabet insipid (neurogen sau nefrogen);
– alcoolism;
– administrare de săruri de litiu;
– stări febrile.

(3) hipoosmotică – pierderea de sodiu fiind superioară pierderii de apă, osmolaritatea scăzută a fluidului extracelular determină trecerea apei către compartimentul intracelular, cu creșterea volumului acestuia.

Cauze:
– transpirații abundente;
– pierderi renale de sare în insuficiența adrenală (boala Addison).

b. Hiperhidratarea

(1) izoosmotică – expansiunea globală a spațiului extracelular, fără modificări de osmolaritate intra- și extracelulară.

Cauze:
– edeme;
– administrare orală sau parenterală de ser izoton în cantitate mare.

(2) hiperosmotică – retenție de apă, urmată de retenție excesivă de sodiu; creșterea osmolarității plasmatice determină trecerea din compartimentul intra- către cel extracelular, cu creșterea volumului acestuia și creșterea globală a osmolarității.

Cauze:
– administrarea orală sau parenterală de cantități mari de fluid hiperton.

(3) hipoosmotică – apa ajunsă în exces la nivel plasmatic determină scăderea osmolarității acesteia, cu trecere de fluid către compartimentul interstițial, apoi către cel intracelular; scade osmolaritatea ambelor compartimente.

Cauze:
– ingestia unor mari cantități de apă;
– retenția renală de apă (secreție inadecvată de hormon antidiuretic – ADH).

Compoziția ionică a fluidelor organismului

Ionii reprezintă aproximativ 95% dintre solviții fluidelor organismului. Suma concentrațiilor anionilor o egalează pe cea a cationilor la nivelul fiecărui compartiment, făcând ca fluidele acestora să fie neutre din punct de vedere electric.

a. Cationi

Potasiul (K) este ionul predominant la nivel intracelular; se găsește sub forma accesibilă schimburilor.

Sodiul (Na) predomină la nivel extracelular, doar 60-70% din cantitatea totală din organism fiind accesibilă schimburilor. Doar soluțiile care admit schimburi sunt active din punct de vedere osmotic.

Cationii bivalenți – magneziul și calciul – se găsesc în concentrații inferioare celor monovalenți:
– după sodiu, calciul este principalul cation al compartimentului extracelular, cantitatea cea mai mare găsindu-se la nivelul osului;
– după potasiu, magneziul este principalul cation intracelular care se găsește la nivelul osului și al diverselor celule, ambii cationi fiind prezenți în forme inaccesibile schimburilor.

b. Anioni

Principalii anioni sunt clorul și carbonatul acid la nivel extracelular, respectiv fosfații, ionii organici și proteinele polivalente în compartimentul intracelular.

În concluzie: sodiul și clorul predomină la nivel extracelular, potasiul și fosfații la cel intracelular, iar potasiul și clorul sunt principalii electroliți la nivelul eritrocitelor.

Fiziologie renală. Considerații generale

În trecerea fluxului sanguin la nivel renal, cele două milioane de nefroni epurează plasma de substanțe nedorite, reținând simultan substanțele esențiale, necesare. Epurarea se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, cu eliminarea produșilor toxici în urină; substanțele necesare sunt reținute prin reabsorbție tubulară.

Filtrarea glomerulară

Proces inițial în formarea urinei, filtrarea se realizează la nivelul membranei glomerulare, fluidul rezultat trecând către capsula Bowman.

Rata filtrării glomerulare (RFG) reprezintă volumul filtratului glomerular format în fiecare minut de nefronii ambilor rinichi.

Secreţia şi reabsorbţia tubulară renală

Secreţia – procesul de transport activ sau pasiv al soluţiilor din capilarele peritubulare către lumenul tubular.

Reabsorbţia – transportul activ al solviţilor şi pasiv al apei din lumenul tubular către capilarele peritubulare.

Clearance-ul renal

Definiţie

Clearance-ul măsoară volumul plasmei complet epurat de o substanţă dată, per minut, la nivel renal; este un volum virtual, măsura empirică a capacităţii de epurare renală, a eficienţei cu care are loc acest proces.

Clearance-ul renal al unei substanţe date este un raport exprimat ca:

C_x = clearance al substanţei x;

$$C_x = \frac{U_x \times V}{P_x}\text{, unde}$$

Se iau în calcul concentraţiile plasmatice şi nu cele sanguine, deoarece filtrarea glomerulară epurează plasma, nu sângele integral.

Clearance-ul global al unei substanţe plasmatice depinde de concentraţia sa plasmatică şi de capacităţile tubulare de transport – reabsorbţie şi secreţie.

Clearance-ul inulinei (Cin)

(1) Este o măsură a ratei filtrării glomerulare; volumul de plasmă epurat de inulină în unitatea de timp egalează volumul plasmei filtrate în unitatea de timp; aceasta este posibil datorită caracteristicilor inulinei:

Funcţiile tubulare:
– este filtrată liber, nu se secretă, nu se reabsoarbe;

Tabelul I: Tubul proximal

Reabsorbţie		Nonreabsorbţie	Secreţie	
Activă	Pasivă		Activă	Pasivă
Na	Cl	Inulină	H^+	NH_3
K				
Ca	HCO_3	Creatinină	Urat	
Mg				
HPO_4	HPO_4	Zaharoză	PAH	
SO_4	Apă	Manitol	Penicilină	
NO_3			Sulfonamide	
Urat	Uree			
Glucoză			Creatinină	
Aminoacizi				
Proteine				
Acetoacetat				
β-hidroxibutirat				
Vitamine				

Tabelul II: Tubul distal

Reabsorbţie		Nonreabsorbţie	Secreţie	
Activă	Pasivă		Activă	Pasivă
Na	Cl	Uree	K	K
Ca	HCO_4	H^+	NH_3	
Mg	Apă			
Urat				

U_x şi P_x = concentraţii – urinară şi plasmatică – ale substanţei x (mg/ml);

V = flux urinar pe minut (ml/min);

$U_x \times V$ = cantitate de substanţă excretată în unitatea de timp (mg/min).

Unitatea de măsură pentru clearance este ml/min.

– este biologic inertă şi nontoxică;
– nu se leagă de proteinele serice, nu este metabolizată.

Se mai pot utiliza pentru determinarea ratei filtrării glomerulare: manitolul, sorbitolul, zaharoza (intravenos), iothalamatul, vitamina B_{12} marcată

cu cobalt radioactiv, EDTA marcat cu clor radioactiv, Hypaque marcat cu iod radioactiv.

Clearance-ul creatininei endogene este utilizat în aprecierea clinică a ratei filtrării glomerulare, deoarece procesul de secreție al creatininei este de foarte mică intensitate.

(2) Este un indicator al mecanismelor de clearance plasmatic; compararea clearance-ului inulinei cu cel al unei substanțe date C_x oferă informații asupra mecanismelor de epurare plasmatică a substanței respective:

– când Cin egalează C_x, excreția se face numai prin filtrare glomerulară, deci:

$$U_x \times V = C_x \times P_x$$

– când C_x este inferioară Cin, excreția are loc prin filtrare și reabsorbție, cu:

$$U_x \times V < C_x \times P_x$$

– când C_x depășește Cin, excreția implică filtrare și secreție, astfel:

$$U_x \times V > C_x \times P_x$$

Aplicarea conceptului de clearance la funcțiile tubulare

$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{U_x \times V}{P_x} \Big/ \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

a. Rația clearance-ului – reprezintă clearance-ul unei substanțe raportat la cel al inulinei:

$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{TF_x}{P_x} \Big/ \frac{TF_{in}}{P_{in}}, \text{ unde}$$

Raportul clearance tubular (clearance tubular local al unui solvit) comparat cu cel al inulinei, pe o porțiune dată de nefron:

TF = concentrația tubulară a fluidului la locul micropuncției.

Este utilizat în două scopuri:

– măsurarea fracției din solvit, care rămâne intratubular, la nivelul unui anumit segment al nefronului;
– determinarea tipului de transport transtubular (reabsorbție sau secreție).

b. Rația concentrației fluidului tubular (TF/P) reprezintă raportul dintre concentrația unei substanțe la nivel tubular și concentrația sa plasmatică; are aplicații în:

– aprecierea transportului transtubular al solviților (reabsorbție și secreție). Pentru potasiu, de exemplu, TF/P crește la nivelul tubului colector, ceea ce indică reabsorbție de apă sau secreție de potasiu; la acest nivel, rația clearance-ului pentru potasiu rămâne constantă, deci nu există reabsorbție sau secreție de potasiu în tubul colector; modificarea concentrației intratubulare se datorează reabsorbției de apă;
– aprecierea modificărilor de osmolaritate ale fluidului tubular în raport cu plasma, atunci când este măsurată concentrația globală a tuturor solviților intratubulari și plasmatici.

Clearance-ul creatininei și creatininemia

Valorile normale ale clearance-ului de creatinină sunt de 80-110 ml/min/1,73 m^2 suprafață corporală, scăzând fiziologic o dată cu înaintarea în vârstă, asemenea RFG.

Concentrația plasmatică a creatininei este de 0,8-1,2 mg/100 ml.

Scăderea clearance-ului creatininei o dată cu vârsta este atribuită scăderii ratei sale de excreție, concentrația plasmatică menținându-se constantă datorită diminuării concomitente a masei musculare. Rata de excreție scade prin scăderea fluxului plasmatic renal (scăderea debitului cardiac și a masei de țesut renal) și a funcției renale.

Rația clearance-ului de creatinină este de 1,2, ceea ce arată existența unui proces de secreție, care se adaugă filtrării glomerulare în epurarea creatininei plasmatice; aprecierea RFG cu ajutorul clearance-ului de creatinină este o metodă estimativă, neavând precizia celei ce utilizează clearance-ul inulinei.

Concentrația plasmatică a creatininei realizează o estimare grosieră a funcției renale; ajustarea dozelor unor medicamente cu eliminare, predominant renală (digoxin, aminoglicozide), pe baza nivelului creatininei serice, poate duce la supradozări periculoase, mai ales la vârstnici; modificarea dozelor administrate se va face după determinarea ratei filtrării glomerulare prin clearance-ul de creatinină.

Filtrarea glomerulară și rata filtrării glomerulare (RFG)

Definiție

Etapă inițială în procesul de formare a urinei, filtrarea plasmei la nivelul capilarului glomerular are ca rezultat un fluid total lipsit de proteine – ultrafiltratul, în cantitate de 150-250 litri/zi. Rinichiul primește 20-25% din debitul cardiac; circa 20-30% din fluxul plasmatic renal traversează capilarele glomerulare în spațiul Bowman, formând ultrafiltratul.

Hidrostatica filtrării glomerulare

Deplasarea fluidelor este direct proporțională cu permeabilitatea membranei și cu balanța presiunilor hidrostatice și osmotice de-a lungul membranei glomerulare.

Atunci când presiunea hidrostatică o depășește pe cea osmotică, se realizează filtrarea; dacă presiunea osmotică este superioară celei hidrostatice, are loc reabsorbția. Un factor care intervine în plus în jocul presiunilor transmembranare este statusul contractil al sfincterelor precapilare.

Presiunea efectivă de filtrare (PEF) reprezintă forța netă ce transporta apă și solviții prin membrana glomerulară, fiind funcția a două variabile:

- gradientul presiunii hidrostatice, transportând fluidul dinspre capilarul glomerular către capsula Bowman;
- gradientul presiunii coloid-osmotice, aducând fluid în capilarul glomerular.

Expresia matematică a PEF este:

PEF = (Pcap - PBow) - Pco cap,

Pcap - PBow – reprezintă forța ce favorizează filtrarea (valori normale: 45 mm Hg, respectiv 10 mm Hg);

Pco cap – presiunea coloid-osmotică – forța ce se opune filtrării (valoare normală: 25 mm Hg).

Valoare normală a PEF: 10 mm Hg.

Coeficientul de filtrare (Kf) al membranei glomerulare depinde de suprafața membranei capilare și de permeabilitatea acesteia; se exprimă în ml/min/mm Hg. Cu ajutorul său, rata filtrării glomerulare se exprimă astfel:

RFG = Kf x PEF

Valoarea normală a Kf este de 12,5ml/min/mm Hg.

Valoarea normală a RFG măsurată cu ajutorul clearance-ului de creatinină este de 125 ml/min/1,73 m^2 suprafață corporală.

Filtrarea glomerulară și filtrarea sistemică

Calitatea filtrării glomerulare este superioară filtrării care are loc la nivelul capilarelor sistemice.

1. Suprafața de schimb, coeficientul de filtrare.
   - suprafața totală de filtrare glomerulară este estimată la 0,5-1,5 m^2/100 g țesut renal;
   - suprafața capilarelor sistemice este de 1.000 m^2; doar 25-30% sunt funcționale.
2. RFG și rata filtrării sistemice.
   - la nivelul capilarelor sistemice sunt filtrați zilnic 20 l lichid, din care 16-18 l sunt reabsorbiți în venule, iar restul reprezintă fluxul limfatic;
   - filtrarea glomerulară este de 180 l/24 ore, mult superioară celei sistemice.

Determinantele RFG

Factorul major este reprezentat de presiunea hidrostatică glomerulară.

Rolul secundar îl are fluxul sanguin renal, influențat de mecanismele de autoreglare a presiunii arteriale, autoreglarea simpatică și rezistența arteriolară.

Autoreglarea presiunii arteriale

Într-o marjă largă de valori presionale (90-190 mm Hg), fluxul sanguin renal, ca și RFG, păstrează valori relativ constante, datorită fenomenului de autoreglare. Autoreglarea:

- devine nulă sub valoarea de 70 mm Hg a presiunii arteriale;
- persistă după denervarea rinichiului, după transplantul renal, după demedularea adrenală și chiar în absența eritrocitelor;
- este mediată de schimbări în rezistența arteriolelor aferente.

Stimularea simpatică

În cazul hipotensiunii sistemice marcate, sistemul vegetativ simpatic stimulat produce vasoconstricția arteriolelor aferente și eferente, cu creșterea rezistenței vasculare renale și scăderea RFG.

Hipertensiunea sistemică are ca răspuns vegetativ scăderea tonusului simpatic, cu diminuarea rezistenței vasculare renale și creșterea RFG.

Filtrarea glomerulară globală (RFG) este determinată direct de numărul nefronilor funcționali și de ultrafiltrarea la nivelul fiecărui nefron. Creșterea RFG se poate realiza numai pe seama sporirii filtrării glomerulare individuale la nivelul nefronilor existenți. Dacă nu există ablație chirurgicală sau traumatică renală, reducerea RFG totale reflectă reducerea RFG per nefron; excepție fac bolile renale cu evoluție cronică, în care nefronii suferă modificări structurale și funcționale heterogene: unii glomeruli nu au practic ultrafiltrare, în timp ce alții sunt hiperfiltrați compensator.

Trebuie subliniat că RFG nu este uniformă în toți nefronii; filtrarea în glomerulii juxtamedulari este de două ori mai mare decât în cei corticali, modificare paralelă cu cea anatomică (glomerulii juxtamedulari sunt mai mari, au arie de filtrare mai mare, au componente tubulare mai lungi decât nefronii corticali). În anumite situații, poate apărea o redistribuire a FSR și a RFG, care favorizează anumite grupe nefronice: în stările cu retenție de lichid (insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic) sângele este redistribuit preferențial către nefronii profunzi, care au anse lungi, unde reabsorbția hidrosalină este mai mare.

Conform ecuației Starling, RFG depinde de echilibrul dintre gradientul de presiune hidrostatică transcapilară P (care favorizează filtrarea) și diferența de presiune coloid-osmotică la nivel capilar T (care se opune filtrării).

RFG = K(p - T) = (Pcg - Pt) – (Tcg - Tt);

K = permeabilitatea capilarelor glomerulare;

Pcg = presiune hidrostatică în capilarul glomerular;

Pt = presiune hidrostatică în spațiul Bowman;

Tcg = presiune coloidosmotică în capilarul glomerular;

Tt = presiune coloidosmotică în spațiul Bowman.

Presiunea hidrostatică în capilarul glomerular (Pcg):

– este între 40 și 80 mm Hg;
– este constantă de-a lungul capilarelor glomerulare.

Presiunea coloidosmotică are:

– 17 mm Hg la nivelul arteriolei aferente;
– 34 mm Hg la nivelul arteriolei eferente.

Presiunea netă de ultrafiltrare (Puf) reprezintă diferența dintre gradientul presiunilor hidrostatice și cel al presiunilor coloidosmotice transcapilare:

– 17 mm Hg la nivelul arteriolei aferente;
– 0 la nivelul arteriolei eferente.

Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară (Kf) este produsul dintre suprafața de filtrare și constanta K; astfel, rata de filtrare glomerulară pe nefron devine:

RFGN = Kf x Puf

Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară poate fi măsurat, în studiile pe animale, prin mai multe metode: oncometrice, micropuncții, perfuzia glomerulilor izolați.

Determinanții secundari ai ultrafiltrării glomerulare sunt reprezentați de rezistența pre– și postglomerulară.

a. Rezistența din arteriola aferentă (AA) modulează rata plasmei ce intră în rețeaua de capilare, precum și presiunea din patul capilar glomerular; creșterea rezistenței în AA scade rata fluxului plasmatic glomerular. Dintre cele două variabile determinante ale filtrării influențate de AA, RFG este afectată mai mult de rata fluxului plasmatic glomerular: microvascularizația renală are un senzor mai sensibil pentru presiune decât fluxul plasmatic. Impactul tonusului AA pe presiunea capilară glomerulară este contrabalansat de modificări similare ale tonusului AE. Tonusul AA este determinat de reflexe miogenice și de sistemul de feedback tubuloglomerular.

b. Rezistența din arteriola eferentă (AE) modulează rata fluxului plasmatic, afectând în special presiunea din capilarul glomerular. Prin creșterea rezistenței în AE, rata fluxului plasmatic scade, dar RFG per nefron ramâne constantă; acest lucru se petrece deoarece presiunea capilară glomerulară deasupra sediului vasoconstricției tinde să crească, menținând astfel filtrarea glomerulară; mecanismul este important în stările cu hipoperfuzie renală (insuficiență cardiacă congestivă, depleția de volum, stenoza de arteră renală) – în aceste cazuri, activarea AGT II are rolul predominant în menținerea tonusului AE, care la rândul lui crește presiunea intraglomerulară, menținând astfel filtrarea glomerulară.

AE și AA își ajustează rezistența pentru a menține RFG și FPR normale (= autoreglarea). În anumite condiții, răspunsul autoreglator poate fi insuficient, ducând la compromiterea ratei filtrării; astfel, o scădere sau o creștere extremă a presiunii de perfuzie renală, cum ar fi în colapsul circulator sau în HTA severă, depășește capacitatea de dilatație (sau constricție) aferentă și de constricție (dilatație) eferentă.

c. Patul capilarelor glomerulare este cel de-al treilea sediu de control intrarenal al RFG. El este inclus în coeficientul de ultrafiltrare, care reflectă produsul dintre conductivitatea hidraulică a apei și suprafața de filtrare a capilarului glomerular. Poate fi scăzut de o serie de substanțe vasoactive (acetilcolină, bradikinină, histamină, PGE_2, AGT II, PTH, AMP, ADH), care își mediază efectul prin generarea intrarenală de AGT II. În reglarea permeabilității capilare glomerulare, un rol important îl au celulele mezangiale, prin modificarea unui parametru biochimic al contracției (fosforilarea lanțurilor ușoare de miozină), ca răspuns la diferitele substanțe vasoactive.

Controlul filtrării glomerulare

Reglarea procesului de ultrafiltrare la nivel glomerular se realizează prin intervenția substanțelor vasoactive existente în plasmă sau produse la nivel renal. Acțiunea acestor substanțe se manifestă cu predilecție la nivelul:

– arterelor interlobare;
– arterelor arcuate;
– arteriolei aferente;
– arteriolei eferente.

Mezangiul glomerular reprezintă un loc de acțiune, dar și de formare ale unora dintre aceste substanțe, fiind dovedită existența la nivelul celulelor sale a benzilor de actomiozină, care se contractă sub influența agenților vasoactivi, angrenând șuntarea unor anse capilare și, secundar, modificări ale suprafeței efective de filtrare.

Celulele epiteliale glomerulare prezintă și ele filamente de actină, cu activitate contractilă și capacitatea de a varia numărul și mărimea porilor de filtrare. A fost demonstrată existența unor receptori hormonali la nivel glomerular pentru:

– angiotensină;
– factor natriuretic atrial (FNA);
– dexametazonă;

– dopamină;
– endotelină;
– epinefrină și norepinefrină;
– factor de creștere epidermic;
– insulină;
– histamină;
– leucotriene (C4 si D4);
– factor activator plachetar;
– factor de creștere derivat din trombocite;
– prostaglandine (PGI_2, PGE_2, PGA_2, $PGF_{2\alpha}$, T_XA_2);
– parathormon;
– serotonină;
– vasopresină.

Din rândul acestora, receptorii pentru AGT II au o importanță particulară; se găsesc predominant la nivelul mezangiului, dar și în celulele endoteliale glomerulare, podocite, celulele musculare netede ale arteriolelor. Numărul lor nu este constant, fiind influențat de:

– nivelul plasmatic cronic al reninei și AGT II (este invers proporțional cu numărul receptorilor);
– perfuzii cu angiotensină II: – cu durata de 15-30 de minute – scad numarul receptorilor; cu durata de peste 36 de ore – cresc numărul receptorilor; cu durata de 2-7 zile – scad numărul receptorilor.
– administrarea de: inhibitori de enzimă de conversie – crește densitatea receptorilor; aldosteron, PGE_2, dexametazon – scade densitatea receptorilor.

Substanțele vasoconstrictoare

După mecanismul de acțiune, se deosebesc două grupe:

(1) Substanțe care cresc afinitatea receptorului pentru GTP și o alfa-subunitate a proteinei ce leagă GTP, complexul format activând fosfolipaza C de la nivelul membranei:

– angiotensina II (AGT II);
– norepinefrina;
– factorul activator plachetar;
– endotelina;
– vasopresina.

Se produce hidroliza fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatului, rezultând două substanțe:

– inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3), a cărui creștere rapidă e însoțită de creșterea concentrației calciului liber, în celulele musculare netede și mezangiale, prin creșterea influxului de calciu, prin canalele voltaj dependente și receptor mediate;
– 1,2-diacilglicerol (DAG) contribuie la creșterea influxului de calciu, prin deschiderea canalelor receptor mediate. Creșterea calciului intracelular și combinarea sa cu calmodulina activează contracția musculaturii netede și blochează efectul miorelaxant al caldesmonei, o altă proteină cu sediul la nivelul celulei musculare netede.

(2) Substanțele cu mecanism neelucidat de producere a vasoconstricției sunt:

– leucotrienele C3 și C4;
– factorul de creștere epidermic.

Toate aceste substanțe au o acțiune secundară de creștere a prostaglandinelor vasodilatatoare, ceea ce le poate anula efectul vasoconstrictor. Acest efect este obținut pe trei căi de acțiune:

– complexul calciu-calmodulină activează fosfolipaza A, care dezacilează fosfolipidele membranare în acid arahidonic;
– creșterea producției de diacilglicerol și a concentrației de calciu activează proteinkinaza C membranară, care fosforilează lipocortina legată de membrană și dezinhibă activitatea fosforilazei A;
– creșterea concentrației de calciu activează direct fosfolipaza A.

Complementar substanțelor vasoconstrictoare directe enumerate mai sus, o serie de produși, cunoscuți a avea acțiune vasodilatatoare renală, poate exercita un efect vasoconstrictor indirect, prin modularea secreției de renină și AGT II (ex. PGE_2).

a. Angiotensina II (AGT II)

În perfuzie intravenoasă, AGT II produce:

– creșterea rezistenței preglomerulare și la nivelul arteriolei eferente, prin efect direct sau prin modificări intrinseci miogene ale tonusului vascular, cu eliberare de endotelină;
– scăderea fluxului plasmatic renal;
– scăderea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară, prin contracția celulelor mezangiale cu scăderea suprafeței de filtrare sau prin scăderea conductivității hidraulice (aceasta nu modifică rata filtrării glomerulare per nefron, deoarece are loc și creșterea gradientului de presiune hidrostatică la nivelul capilarului glomerular).

Modificările producției și concentrației endogene de angiotensină din deplețiile cronice de sodiu, insuficiența cardiacă congestivă, sindromul nefrotic și constricția parțială de venă renală produc creșteri permanente ale nivelului angiotensinei, cu variații importante ale RFG; administrarea de inhibitori competitivi ai angiotensinei sau ai enzimei de conversie poate preveni acest efect, iar secreția concomitentă de prostaglandine vasodilatatoare (accentuată de administrarea de acid arahidonic) îi scade intensitatea; administrarea de inhibitori de ciclooxigenază accentuează scăderea coeficientului de filtrare sub acțiunea AGT II.

b. Norepinefrina (NE)

Administrarea intravenoasă are ca efect stimularea alfa-1 și a beta-receptorilor, ceea ce implică:
- vasoconstricția sistemică și creșterea presiunii arteriale medii;
- vasoconstricția vaselor preglomerulare și a arteriolei eferente, cu scăderea fluxului plasmatic renal, a coeficientului de filtrare și menținerea constantă a RFGN.

c. Leucotrienele

Sunt lipide de două tipuri – LTC4 si LTD4 – rezultate din transformarea acidului arahidonic sub acțiunea 5-lipoxigenazei, a glutation S-alkiltransferazei și a glutamiltranspeptidazei.

Activarea receptorilor lor specifici, situați la nivelul mezangiului și al celulelor epiteliale, prin infuzie intravenoasă, are efect vasoconstrictor pe musculatura netedă, determinând:
- scăderea marcată a fluxului plasmatic renal și a ratei filtrării glomerulare; rol important în scăderea fluxului plasmatic renal în IRA produsă de endotoxine;
- creșterea rezistenței vasculare renale;
- scăderea volumului plasmatic și a debitului cardiac;
- creșterea hematocritului;
- LTC4 stimulează proliferarea celulară la nivel glomerular.

Aceste efecte pot fi doar parțial contracarate, prin administrarea de saralazină (antagonist al receptorilor AGT II), ceea ce demonstrează acțiunea directă a leucotrienelor asupra vascularizației renale.

d. Lipoxinele A și B

Derivați oxigenați, rezultați prin acțiunea 15-lipooxigenazei eliberate de PMN, au următoarele efecte:
- creșterea fluxului plasmatic renal;
- creșterea RFGN realizată pe baza vasodilatației preglomerulare, în condițiile lipsei de efect la nivel postglomerular;
- lipoxina A produce vasodilatație la nivelul arteriolei aferente și scăderea coeficientului de filtrare, prin stimularea concomitentă a eliberării locale de vasoconstrictori (endotelină).

e. Factorul activator plachetar (FAP)

Produs la nivelul trombocitelor, al macrofagelor, leucocitelor și celulelor mezangiale, are ca efecte următoarele:
- scăderea fluxului plasmatic renal;
- scăderea ratei filtrării glomerulare renale, globale și per nefron;
- creșterea rezistenței pre– și postglomerulare;
- scăderea coeficientului de ultrafiltrare;
- un rol important în procesele inflamatorii la nivel glomerular.

Toate acestea pot fi blocate prin administrarea de indometacin (posibil rol al ciclooxigenazei în stimularea producției de FAP) și prin eliberarea locală de PGE_2 și PGI_2.

f. Factorul de creștere epidermic

Eliberat de trombocite în cursul proceselor inflamatorii glomerulare, dar și de alte celule la nivel renal, are ca acțiuni:
- stimularea proliferării celulelor mezangiale în injurii glomerulare;
- creșterea rezistenței pre– și postglomerulare;
- scăderea fluxului plasmatic renal;
- scăderea RFGN, acțiuni realizate prin contracția celulelor mezangiale și arteriolare.

g. Endotelina

Peptida eliberată din celulele endoteliale ale aortei ca răspuns la întinderea vasului, având potență vasoconstrictoare mai mare decât a AGT II; sediul de producere la nivel renal și mecanismul de acțiune sunt încă necunoscute; are ca efecte:
- vasoconstricția pre- și postglomerulară, predominant pe arteriola aferentă;
- scăderea FPR;
- scăderea RFGN;
- la doze mari, stimulează producția de renină;
- implicarea în autoreglarea tonusului vascular.

h. Hormonul antidiuretic (ADH)

Nonapeptid neurohipofizar, având receptori specifici V la nivelul celulelor mezangiale, realizează controlul transportului apei la nivelul tubilor colectori, dar are efect și asupra ultrafiltrării glomerulare, prin scăderea marcată a coeficientului de ultrafiltrare, fără modificări în RFG sau FPR; acest efect este independent de AGT II sau prostaglandine, fiind produs printr-o acțiune vasoconstrictoare directă.

Substanțele vasodilatatoare

a. Histamina

Vasodilatator potent la nivelul circulației renale, are ca acțiuni:
- creșterea FPR, fără modificarea semnificativă a RFG;
- scăderea presiunii pre- și postglomerulare, cu creșterea gradientului de presiune (datorită reducerii accentuate a presiunii preglomerulare).

Mecanismul de acțiune a histaminei implică stimularea receptorilor H1 și H2, cu:
- activarea adenilatciclazei si guanilatciclazei, determinând creșterea AMPc si GMPc;
- eliberarea unui factor relaxant de la nivelul endoteliului vascular;

– stimularea secreției locale de renină și AGT II, prin creșterea AMPc, determinând scăderea coeficientului de ultrafiltrare.

b. Prostaglandinele E_1, E_2, I_2

Sunt vasodilatatoare renale care măresc fluxul plasmatic renal, fără creșterea RFG (lipsa de creștere a RFG se datorește scăderii coeficientului de ultrafiltrare). Mecanismul este reprezentat de creșterea activității adenilatciclazei în glomerul și celulele mezangiale, prin acțiunea ciclooxigenazei asupra acidului arahidonic, eliberat din fosfolipidele membranare sub acțiunea fosfolipazei A_2; o serie de hormoni ce influențează activitatea fosfolipazei A_2 poate produce modificări ale secreției de prostaglandine. Ca și în cazul histaminei, stimularea producției locale de renină și AGT II, prin AMPc, reduce acțiunea vasodilatatoare primară.

c. Bradikinina

Vasodilatația la nivelul arteriolelor aferente și eferente este însoțită de creșterea FPR fără o creștere semnificativă a RFG, ca urmare a scăderii coeficientului de ultrafiltrare (prin producție locală de AGT II).

– stimulează producția de prostaglandine, fără a modifica AMPc sau GMPc;
– stimulează direct sinteza locală de renină, independent de efectul asupra producției prostaglandinelor.

d. Acetilcolina (Ach)

Are următoarele efecte:

– determină scăderea presiunii pre- și postglomerulare, prin acțiune pe arterele interlobare, arteriolele aferente și eferente, determinând creșterea FPR, fără creșterea importantă a RFG, ca urmare a scăderii coeficientului de ultrafiltrare (producție locală de AGT II);
– stimulează producția locală de renină, prin eliberarea unui factor vasodilatator endotelial.

e. Glucocorticoizii

În administrarea cronică, au ca efect creșterea FPR și a RFG, precum și creșterea filtrării glomerulare per nefron, prin vasodilatație pre- și postglomerulară – mecanism necunoscut.

f. Adenozin monofosfatul ciclic (AMPc)

Are un efect vasodilatator direct, care este contracarat de efectul secundar de stimulare a producției locale de AGT II și renină.

g. Factorul relaxant derivat din endoteliu (EDRF)

Este eliberat din arterele și venele sistemice, mai ales din endoteliul arterei renale, sub acțiunea histaminei, a bradikininei și a acetilcolinei; are ca efect inhibarea eliberării reninei și vasodilatația renală.

h. Alți hormoni și substanțe vasoactive

(1) *Factorul natriuretic atrial* (FNA), secretat la nivelul atriului stâng în condițiile creșterii volumului sanguin, prin stimularea receptorilor de întindere, este un polipeptid, care are ca efect vasodilatația preglomerulară însoțită de constricție postglomerulară, cu creșterea fluxului sanguin renal fără modificarea fluxului glomerular; mecanismul de realizare a acestui efect, unic în cadrul grupului de polipeptide, este reprezentat de creșterea GMPc la nivel glomerular, prin acțiunea asupra receptorilor pentru FNA existenți la nivel glomerular.

(2) *Parathormonul* (PTH) stimulează producerea de AMPc, determinând atât creșterea secreției de AGT II, cât și a celei de PG; rezultatul este o scădere a filtratului glomerular per nefron și a coeficientului de ultrafiltrare, fără modificarea FPR, a presiunii pre- și postglomerulare.

(3) *Radicalii de oxigen* sunt secretați de PMN în cadrul răspunsului inflamator la injuriile glomerulare și au ca efect, la nivel renal, activarea fosfolipazei A_2.

Transportul tubular renal: reabsorbția și secreția

1. Transportul tubular renal maxim (Tm) reprezintă cantitatea maximă dintr-un anumit solvit ce poate fi transportată transtubular (reabsorbită sau secretată) pe minut, la nivelul tubilor renali.

2. Rata maximă a reabsorbției poartă denumirea de capacitate reabsorbtivă tubulară maximă (Tr); substanțele care sunt caracterizate prin Tr sunt: ionul fosfat, ionul sulfat, glucoza și alte monozaharide, numeroși aminoacizi, acidul uric, albumina.

3. Rata maximă a secreției se numește capacitate secretorie tubulară maximă (Ts), fiind caracteristică pentru: penicilină, anumite diuretice, salicilați, PAH, vitamina B1. Pentru solviți nu poate fi definită o limită superioară de transport transtubular, neavând Tm – ionul de sodiu, ionul potasiu.

4. Concentrația „prag" reprezintă concentrația plasmatică la care solvitul începe să apară în urină și este o caracteristică a substanței respective.

5. Rata de excreție și încărcătura de filtrare.

a. Încărcătura de filtrare reprezintă cantitatea de substanță admisă la nivel tubular, prin filtrare glomerulară în unitatea de timp și este egală cu

produsul dintre RFG și concentrația plasmatică a substanței respective (RFG x P_x, în mg/min.).

b. Rata de excreție este cantitatea de substanță ce apare în urină în unitatea de timp, fiind egală cu produsul dintre rata fluxului urinar și concentrația urinară a substanței (V x U_x, în mg/min.). Dacă rata de excreție depășește încărcătura de filtrare, aceasta înseamnă că are loc secreția tubulară netă a substanței respective.

Secreția poate fi exprimată astfel:

$U \times V > C_{in} \times P_x$ sau $C_x > C_{in}$.

Dacă încărcătura de filtrare depășește rata de excreție, aceasta înseamnă ca are loc reabsorbția netă a substanței respective, exprimată astfel:

$C_{in} \times P_x > U_x \times V$ sau $C_x < C_{in}$.

c. Calculul Tm

Tm este reprezentat de diferența dintre încărcătura de filtrare și rata de excreție.

Tr și Ts pot fi exprimate astfel:

$Tr = (C_{in} \times P_x) - (U_x \times V)$ (în mg/min);

$Ts = (U_x \times V) - (C_{in} \times P_x)$ (în mg/min).

6. Transportul renal al solviților și al apei

Tubii proximali reabsorb în procent de 75-80% ionii de sodiu, clor, carbonat acid și apă – filtrate glomerular, precum și totalitatea ionilor de potasiu, fosfații și aminoacizii filtrați. Glucoza este aproape complet reabsorbită la nivelul tubilor proximali, apărând în urină doar atunci când este depășit „pragul“ renal. Reabsorbția apei la acest nivel este un proces pasiv, iar cea a solviților se poate face pasiv sau cu consum energetic, deplasarea lor generând un gradient osmotic ce duce la reabsorbția pasivă a apei (osmoza).

Concentrarea și diluția renală a urinei

Considerații funcționale

Rinichiul are capacitatea de a ajusta compoziția urinei eliminate în funcție de necesitățile zilnice ale organismului, menținând constantă osmolaritatea fluidelor sale. Dacă este necesară conservarea apei, rinichiul excretă urină cu o înaltă concentrație; valoarea osmotică poate fi redusă în cazul necesității eliminării unui exces lichidian.

1. Principalul reglator al compoziției urinare este ADH-ul. În absența sa, rinichiul secretă o mare cantitate de urină diluată; prezența ADH în cantitate crescută determină eliminarea de volume mici de urină concentrată.

2. Componentele sistemului de concentrare-diluție (sistemul de multiplicare în contracurent a nefronului):

– ansa Henle descendentă (AHD);
– segmentele ansei Henle ascendente (AHA);
– interstițiul medularei;
– tubul contort distal (TCD);
– tubul colector (TC);
– *vasa recta*;
– elementele vasculare ale nefronilor juxtamedulari.

3. Mecanismele de diluție și concentrare

În timp ce absența ADH-ului determină eliminarea unei urine diluate, prezența sa duce la creșterea concentrației urinei formate, prin funcționarea mecanismelor de multiplicare în contracurent (ansa Henle și tubul colector) și schimb în contracurent (*vasa recta*). Chiar și fără intervenția ADH-ului, osmolaritatea fluidelor la nivelul ansei Henle, al *vasa recta* și al interstițiului medularei crește progresiv, dinspre joncțiunea corticomedulară către papile. Procesele fundamentale implicate în modularea concentrației urinei sunt:

– permeabilitatea variabilă a nefronului la reabsorbția pasivă a apei în sensul gradientului osmotic și a ureei – în sensul gradientului de concentrație;
– reabsorbția pasivă a NaCl la nivelul porțiunii înguste a AHA;
– reabsorbția activă a Cl^- și pasivă a Na^+ la nivelul porțiunii groase a AHA.

Formarea unei urine hiperosmolare implică următoarele etape:

– interstițiul medularei devine hiperosmolar prin reabsorbția de NaCl și uree;
– urina ce pătrunde în tubii colectori medulari tinde către un echilibru osmolar cu interstițiul, rezultând excreția unor mici volume de urină concentrată în prezența ADH-ului.

Permeabilitatea la apă a ductului colector determină osmolaritatea urinară finală. Ansa vasculara – *vasa recta* – previne pierderea „suportului“ hipertonicității la nivelul interstițiului medular.

4. Mecanisme de concentrare și diluție renală

Rinichiul este format din două populații de nefroni: nefroni cu anse scurte, cu origine în glomerulii superficiali, și nefroni cu anse lungi, cu origine în glomerulii juxtamedulari, ambele grupuri având forma de „U“ sau de „clamă de păr“. Nefronii cu anse scurte au anse Henle ce se întorc la limita dintre medulara internă și medulara externă și constau dintr-o ramură descendentă subțire și o ramură ascendentă groasă. Nefronii cu anse lungi se extind în medulara internă și constau dintr-o ramură ascendentă subțire, o ramură descendentă subțire și o ramură ascendentă groasă. Indiferent

de tipul de ansă, numai ramurile ascendente groase se găsesc în medulara externă. Medulara primește sânge prin vasa recta, care sunt aranjate de asemenea în „U" sau „clamă de păr". Ductul colector este ultima structură implicată în mecanismele de concentrare și diluție. În corticală, TCD converg pentru a forma ductul colector cortical, care coboară prin corticală și medulara externă; în medulara internă, converg și formează ductele Bellini, care se deschid în pelvisul renal la nivelul papilei.

Multiplicarea în contracurent

Reprezintă mecanismul esențial de concentrare a urinei. Fluidul izoosmotic intră în ramura descendentă subțire și este concentrat pe măsură ce străbate ansa Henle. Dincolo de ansa Henle este diluat, devenind hipoton față de plasmă. Aranjamentul în „U" al fluxului permite ca gradientele mici de osmolaritate generate la vârful U-ului să fie multiplicate către polul inferior al U-ului, cu obținerea unor valori foarte mari la baza U-ului. Tubul în formă de „U" are următoarele proprietăți, care îi permit menținerea contracurentului multiplicator:

– ramura descendentă este permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru Na;
– ramura ascendentă este permeabilă pentru Na, dar impermeabilă pentru apă;
– ramura ascendentă conține un mecanism activ de transport, care permite pomparea NaCl în afara lumenului;
– trecerea NaCl în ramura ascendentă atrage apa prin osmoză, dar această ramură ascendentă este impermeabilă la apă.

Medulara externă

La nivelul medularei externe, fenomenele se produc în maniera descrisă mai sus, segmentele nefronice conținând mecanismele de transport activ descrise. La nivelul ramurii ascendente groase, reabsorbția activă de NaCl se produce prin cotransport Na^+-K^+-$2Cl^-$, la nivelul membranei apicale, și prin Na/K-ATP-ază, la nivelul membranei bazale.

Deoarece ramura ascendentă groasă este impermeabilă la apă, reabsorbția NaCl produce hipertonia interstițiului medular și diluția fluidului luminal. În timpul antidiurezei, hipertonia interstițiului medular va atrage apa în afara ramurii impermeabile la sodiu, concentrând astfel lichidul din ramura ascendentă subțire. În timpul diurezei, reabsorbția NaCl din lumenul ramurii ascendente groase va genera un fluid tubular relativ diluat față de plasmă; în absența hormonului antidiuretic (ADH), acest fluid tubular va fi excretat ca urină diluată.

Medulara internă

Ramura descendentă subțire are proprietăți similare cu cea din medulara externă (permeabilă pentru apă, impermeabilă pentru Na). Ramurile ascendente groase sunt înlocuite prin ramuri ascendente subțiri, care sunt impermeabile pentru apă, permeabile pentru Na și moderat permeabile pentru uree. Efectul unic la o singură trecere prin medulara internă este diferit de cel la trecerea prin medulara externă. În loc de reabsorbția activă a NaCl, la nivelul ramurii ascendente subțiri se reabsoarbe pasiv NaCl, din cauza gradientului pentru NaCl și uree dintre lumen și interstițiul medular. Astfel, se produce diluarea lichidului luminal pe măsura ascensionării prin medulara externă.

Există două consecințe importante ale procesului:

– la echilibru, în prezența ADH-ului, între joncțiunea corticomedulară (300 mOsm/kg) și papila renală (1200 mOsm/kg) se creează un gradient de 900 mOsm/kg;
– la orice nivel dat al medularei, cu excepția AHA, osmolaritatea este aceeași pentru toate fluidele implicate.

Ansa Henle

AHD este segmentul nefronului în care are loc concentrarea; prezintă următoarele caracteristici:

– permeabilitate înaltă pentru apă; excesul de apă este eliminat din tub, determinând creșterea concentrației fluidului ce părăsește acest ram, cu mult peste nivelul celui din AHA;
– permeabilitate scăzută pentru NaCl și uree; solvitul prezent cu precădere este NaCl, cu cantități mici de uree;
– osmolaritatea fluidului conținut se apropie de cea a interstițiului medular adiacent (osmolaritatea interstițiului este menținută de transportul NaCl în această direcție).

AHA, cu cele două porțiuni ale sale, constituie segmentul responsabil de diluția urinei. Este impermeabilă la apă și permeabilă la NaCl; porțiunea subțire este permeabilă la uree:

– în trecerea fluidului de-a lungul segmentului subțire, NaCl difuzează în sensul gradientului său osmolar spre lichidul interstițial; aceasta crește osmolaritatea interstițială, făcând ca fluidul tubular să fie hipoosmotic față de interstițiu;
– porțiunea groasă a ansei Henle transportă activ Cl^- către interstițiu, Na^+ urmând și el această cale prin gradient de sarcină electrică; acesta este cel mai important proces din cadrul mecanismului de multiplicare în contracurent;

– transportul activ și pasiv al NaCl către interstițiu determină un gradient osmotic orizontal, de 200 mOsm/kg, între fluidul din AHA și cel din AHD și interstițiu. Rămâne un volum redus de fluid hipoton, bogat în uree, care trece în tubul contort distal, apoi în tubii colectori corticali și medulari;
– fluidul luminal devine diluat, ca urmare a pierderii net superioare de NaCl față de câștigul de uree, prin procesul de difuziune.

Procese la nivel interstițial

Fluidul interstițial este concentrat în NaCl și uree:
– pe măsură ce coboară în medulara internă, tubii colectori devin înalt permeabili pentru uree (mai ales în prezența ADH), ceea ce permite deplasarea ureei spre interstițiu, în sensul gradientului său de concentrație;
– creșterea osmolarității medulare determină ieșirea apei din lumenul tubilor adiacenți (ductele colectoare terminale și AHD). Reabsorbția apei are loc în ultimul segment al TCD și la nivelul tubilor colectori din medulara externă și corticală. La nivelul medularei interne are loc reabsorbția apei și a ureei:
– există transport de uree spre AHA la o rată inferioară efluxului de NaCl;
– recircularea medulară a ureei, împreună cu procesele în contracurent, determină acumularea importantă de uree la nivelul medularei; aceasta permite atragerea osmotică a apei din lumenul tubular, cu concentrarea NaCl în fluidul interstițial.

Tubul contort distal (TCD)

La acest nivel, se manifestă acțiunea ADH-ului:
– în absența ADH, fluidul care părăsește tubul distal rămâne hipoton; concentrația fluidului rezultat poate fi realizată datorită reabsorbției apei, proces ce nu necesită prezența ADH;
– în prezența ADH, fluidul hipoton ce pătrunde în tubi este adus la izoosmolaritate până ce ajunge la nivelul tubului colector; procesul se datorează efectului ADH – de creștere a permeabilității pentru apă a celulelor din TCD și TC;
– filtratul glomerular, fluidul interstițial cortical și fluidul care părăsește tubul contort distal, în prezența ADH, sunt izoosmolare (300 mOsm/kg).

Tubul colector (TC)

Tubii colectori corticali și cei de la nivelul medularei externe sunt relativ impermeabili pentru apă, uree și NaCl;
– impermeabilitatea pentru apă se manifestă în absența ADH-ului;
– impermeabilitatea relativă pentru NaCl permite concentrațiilor înalte de NaCl interstițial să acționeze ca gradient osmotic efectiv între lumenul tubular și interstițiu (absorbția Na^+ și Cl^- are loc indiferent de prezența ADH-ului);
– când este necesară eliminarea unei urine concentrate, tubii colectori sunt permeabilizați pentru apă, făcându-se posibilă echilibrarea între fluidul hipoton care rezultă din TCD și hiperosmolaritatea interstițiului medular; fluidul care părăsește TC are osmolaritate crescută (urină hipertonă);
– dacă ductul colector este impermeabil pentru apă (în lipsa ADH), fluidul pătrunde în TC și îl părăsește hipoton.

Schimbul în contracurent

Vasa recta funționează ca sediu al proceselor de schimb în contracurent:
– sunt derivate din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari și funcționează în sensul menținerii hiperosmolarității interstițiului medular; *vasa recta* sunt juxtapuse cu ansele Henle;
– sunt permeabile pentru electroliți și apă, atingând un echilibru osmotic cu interstițiul medular;
– prin intermediul lor, este redată circulației sistemice NaCl reabsorbită la nivelul anselor Henle și al tubilor colectori;
– fluxul sanguin lent din *vasa recta* contribuie la menținerea unor concentrații crescute de Na^+ și uree la nivelul interstițiului;

Schimburile în contracurent au loc astfel:
– Na^+, Cl^- și ureea reabsorbite pasiv la nivelul AHA difuzează, prin intermediul fluidului interstițial, în ramura descendentă a *vasa recta*, fiind returnate interstițiului prin ramul ascendent al *vasa recta*; recircularea acestor electroliți contribuie la asigurarea osmolarității crescute a interstițiului medular;
– apa difuzează de la nivelul ramurii descendente a *vasa recta*, prin interstițiul medular, către ramura ascendentă a acestora; în consecință, cortexul renal primește sânge doar ușor hiperton în comparație cu plasma.

Vasa recta au configurație în U, ca și ansele Henle. Coborând prin *vasa recta* descendente în medulara hipertonă, sângele arterial trebuie să intre într-un echilibru osmotic cu interstițiul medular. Deoarece *vasa recta* sunt permeabile pentru apă, Na și uree, echilibrul osmotic se obține printr-o combinație de reabsorbție de apă și secreție de solviți. Acest proces are loc în sens invers, în *vasa*

recta venoase sau ascendente și poartă numele de „schimb în contracurent" (= schimbul de apă și solviți între *vasa recta* ascendente și descendente). Schimbul în contracurent are rol esențial în concentrarea urinei. Capacitatea de concentrare depinde de generarea unei medulare hipertone prin contracurentul multiplicator. *Vasa recta* descendente reabsorb solviți, pe masură ce intră în echilibru cu interstițiul medular. Dacă solviții sunt atrași din medulară de *vasa recta*, ei vor fi extrași din interstițiu.

De obicei, sângele care iese din *vasa recta* ascendente are o osmolaritate de 325 mOsm. Toate stările care scad fluxul sanguin medular (depleția de volum) cresc eficiența schimbului în contracurent, printr-un interval mai mare, în care sângele trece prin *vasa recta* ascendentă și ajunge la echilibru osmotic; astfel, capacitatea de concentrare este îmbunătățită. În condițiile creșterii fluxului sanguin medular (diureză osmotică, polidipsie psihogenă) scade schimbul în contracurent și, astfel, capacitatea de concentrare.

Rolul ductului colector (DC)

La nivelul DC se produce excreția de apă. DC rezultă din convergența mai multor TCD. Fluidul care intră în DC este relativ diluat față de plasmă. DC este impermeabil la apă în lipsa ADH, dar devine foarte permeabil în prezența acestuia. În stările cu depleție de apă, osmolaritatea plasmei crește. O creștere de 2 mOsm este sesizată de osmoreceptori și duce la secreția de vasopresină. Vasopresina se leagă de receptorii V2 din membrana bazolaterală a celulelor principale din ductele colectoare, stimulează adenilatciclaza cu producere de cAMP, activează proteinkinaza A și, în final, deschide canalele de apă în membrana apicală. Permeabilitatea DC pentru apă și reabsorbția de apă din DC cresc, până când fluidul luminal atinge echilibrul osmotic cu interstițiul medular hiperton. Apa reabsorbită se întoarce în circulația sistemică prin *vasa recta* ascendente.

Rolul ureei

Mecanismul pasiv necesită o concentrație mai mare a ureei în interstițiul medularei interne decât cea din lumenul ramurii ascendente subțiri. Dacă această concentrație este mai mică, gradientul chimic necesar reabsorbției pasive a NaCl nu apare și capacitatea de concentrare este redusă. Dieta hipoproteică nu scade capacitatea de a concentra maximal urina. Rinichiul are câteva căi de reciclare a ureei pentru menținerea unor concentrații crescute în interstițiul medularei interne. Principala cale implică ramura ascendentă subțire și DC terminal din medulara internă: ureea secretată în ramura ascendentă subțire este transportată distal, pe măsură ce fluidul luminal se mișcă de-a lungul nefronului. Nefronul situat distal de ramura ascendentă subțire este impermeabil la uree, cu excepția DC terminal din medulara internă; astfel, ureea secretată din interstițiu în ramura ascendentă este reciclată în interstițiu, prin reabsorbția din DC terminal.

Dacă ureea nu poate fi concentrată în lumenul DC, este necesară excreția unor cantități mai mari de apă. Concentrația crescută interstițială de uree poate să echilibreze osmotic ureea din DC; în caz contrar, concentrația NaCl ar trebui să fie mult mai mare. Aceasta ar necesita o creștere a reabsorbției NaCl din ramura ascendentă groasă, cu creștere asociată a consumului de ATP.

Diluția urinei

Are aceleași sedii ca și concentrarea urinei. În stările cu exces de apă, osmoreceptorii sesizează o reducere a osmolarității plasmatice, cu oprirea secreției de ADH. În absența ADH, DC devin impermeabile la apă. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe destul NaCl pentru a dilua fluidul luminal, chiar în absența ADH. Lichidul ajuns în TCD are o osmolaritate de 50 mOsm. În absența ADH, acest fluid diluat traversează DC și este excretat ca urină. Alt mecanism de diluție urinară este întreruperea reciclării ureei, prin lipsa ADH. Acest hormon crește cu 400% transportul ureei, în DC terminal, din medulara internă. În absența ADH, reabsorbția ureei este mult redusă. Lipsa reciclării ureei scade osmolaritatea medularei interne, ceea ce va duce la excreția unei urine diluate. DC terminal din medulara internă are o mică permeabilitate pentru uree și în absența ADH; aceasta permite o oarecare reabsorbție de apă în medulara internă profundă, ceea ce diluează medulara internă și duce la excreția unei urine diluate.

Osmoliți osmoprotectori

Osmolaritatea urinei și a medularei interne prezintă variații largi, în funcție de aportul de apă. După o perioadă prelungită de privare de apă, osmolaritatea medularei interne crește, cu producerea unei urine concentrate. Osmolaritatea urinei și a medularei interne scad rapid, dacă perioada de privare este urmată de o ingestie crescută de apă.

Mecanisme

a. Celulele medularei interne acumulează unele componente active osmotic (osmoliți), care se regăsesc în urină și intestin (NaCl și uree).

b. Celulele medularei interne acumulează osmoliți nonperturbatori (substanțe osmotic active, dar care nu perturbă funcția proteinelor): sorbitol,

gliceril-fosforil-colină, betaină, inozitol și taurină. Acești osmoliți organici se împart în două clase:

1. osmoliți compatibili (sorbitol, inozitol) – nu au efect asupra funcției proteinelor și se acumulează intracelular până la echilibrul osmotic cu NaCl extracelular;

2. osmoliți contraactivi (gliceril-fosforil- colină, betaină, taurină) – au funcție osmotică activă și efect stabilizant asupra funcției proteinelor. Contracarează efectul destabilizant al ureei asupra funcției proteice, atunci când se acumulează intracelular la o rație de 1 mol de osmolit contraactiv la 2 moli de uree.

Osmoliții organici răspund la ingestia acută intermitentă de apă dintre perioadele de privare. În perioadele cuprinse între ingestiile de apă, celulele medularei interne conțin o concentrație crescută de osmoliți organici, pentru a menține osmolaritatea extracelulară. Când se ingeră apă, aceste celule transportă rapid osmoliții organici în urină, prin creșterea permeabilității pentru ei, scăzând astfel osmolaritatea intracelulară.

Echilibrul acido-bazic (EAB)

Transportul ionilor de hidrogen și bicarbonat la nivel renal

Generalități

Pentru a menține echilibrul acido-bazic, rinichiul trebuie să excrete acizi într-un ritm egal cu rata lor de producție, care este de 0,3-1 mEq/kg/zi. În anumite cazuri (vărsături), rinichiul este pus în fața unei încărcături alcaline, pe care trebuie să o excrete.

Reglarea renală a EAB se datorează unor particularități:

- tubii renali posedă mecanisme de transport ale H^+ și HCO_3^-;
- rinichiul sintetizează substanțe tampon;
- rata de secreție a H^+ și HCO_3^- și cea de sinteză a substanțelor tampon sunt dependente de reglarea EAB la nivelul întregului organism.

Menținerea pH-ului extracelular la valoarea 7,4 depinde de capacitatea sistemelor tampon de a accepta H^+ când se produc și de a elibera H^+ când se consumă. Necesarul total de baze tampon poate fi determinat prin evaluarea sistemului HCO_3^-/PCO_2, care reprezintă sistemul tampon intracelular major.

$pH = 6,1 + \log [HCO_3]/[CO_2]$

$[CO_2]$ = coeficient de solubilitate x PCO_2 = 0,03 x PCO_2, deci

$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-]/0,03\ PCO_2$

Menținerea constantă a pH-ului depinde de o rație constantă a concentrației celor două componente ale sistemului tampon:

- dacă raportul crește (dacă bicarbonatul crește sau PCO_2 scade), pH-ul crește = alcaloză;
- dacă raportul scade (bicarbonatul scade sau PCO_2 crește), pH-ul scade = acidoză.

Reglarea HCO_3^- este o funcție principal renală, iar reglarea PCO_2 este o funcție respiratorie.

Reglarea concentrației de bicarbonat de către rinichi are două componente principale:

1) absorbția bicarbonatului – datorită RFG crescute și a concentrației relativ crescute a bicarbonatului plasmatic (24 mEq/1), cantități crescute de HCO_3^- sunt filtrate. Absorbția bicarbonatului nu adaugă HCO_3^- sângelui, dar previne pierderea de HCO_3^- filtrat în urină.

2) excreția H^+ – în condiții de aport normal, zilnic sunt generați 40-80 mM de H^+ (în principal, acid sulfuric prin metabolismul aminoacizilor care conțin sulf). Tamponarea H^+ consumă bicarbonat. Rinichii trebuie sa excrete acești ioni de H^+ pentru a regenera depozitul de bicarbonat (generare de bicarbonat „nou“).

Excreția netă de acizi (ENA) de către rinichi poate fi calculată după formula:

$ENA = UNH_4 \times V + UAT \times V - UHCO_3 \times V$, unde

NH_4 = amoniu și AT = aciditate titrabilă.

Mecanismele de transport ale HCO_3^-

a. Glomerulul participă în EAB prin filtrarea de HCO_3^- într-o cantitate egală cu produsul dintre HCO_3^- plasmatic și RFG (aproximativ 4000 mEq/zi). Filtrarea glomerulară nu contribuie la excreția de acizi, dar contribuie la cea de substanțe alcaline; astfel, în alcaloza metabolică crește cantitatea de bicarbonat filtrată, ceea ce reprezintă un mecanism important de corecție a alcalozei. În corecția unei acidoze, filtrarea glomerulară nu are nici un rol.

b. Tubii proximali reabsorb circa 80-90% din bicarbonatul filtrat; în plus, la acest nivel, cea mai mare parte a fosfatului (un tampon important) este titrată în forma sa acidă, cea mai mare parte a amoniului fiind sintetizată la acest nivel.

Absorbția bicarbonatului este mediată de secreția H^+ la nivelul membranei apicale; secreția este activă, efectuându-se prin două mecanisme:

1) antitransportor Na^+/H^+, care utilizează gradientul Na intracelular pentru secreția H^+ în afara celulei; procesul este considerat secundar activ, în sensul că o ATP-ază Na-K cuplată cu ATP scade concentrația Na intracelular, permițând secreția H^+. Antitransportorul Na^+/H^+ este inhibat de amilorid;

2) pompa apicală de H^+(H^+ATP-aza) mediază absorbția a 1/3 din bicarbonatul filtrat.

Ambele pompe determină creșterea bazelor în celulă, care ies prin membrana bazolaterală, prin canalele pentru OH^- sau HCO_3^-, proces mediat de cotransportorul $Na/HCO_3/CO_2$. Anhidraza carbonică (AC), prezentă în citoplasma celulelor proximale, pe membrana apicală și bazolaterală, are următoarele funcții:

- AC din membrana apicală permite ca ionii de H^+ secretați să reacționeze cu HCO_3^- și să formeze H_2CO_3, apoi $CO_2 + H_2O$; acestea tamponează ionii de H^+ și permit continuarea secreției de H^+.
- OH^- generați în celule reacționează cu CO_2 prin formarea de HCO_3^- și carbonat, care ies în afara celulei prin membrana bazolaterală, reacție catalizată de AC din citoplasma sau membrana bazolaterală.

c. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe HCO_3^- în paralel cu apa; mecanismele de absorbție sunt similare cu cele din tubul proximal; absorbția bicarbonatului este accelerată de AC. Secreția H^+ la nivelul membranei apicale este mediată de antitransportorul Na^+/H^+. La nivelul membranei bazolaterale există cotransportorul $Na/HCO_3/CO_2$, care mediază efluxul de baze.

d. Ductul colector este implicat în procesele de acidifiere renală, astfel:

(1) ductul colector cortical poate secreta fie H^+, fie HCO_3^-, în funcție de statusul acido-bazic al organismului; aceste funcții sunt mediate de două tipuri de celule intercalate: tipul A (celule secretoare de acizi) și tipul B (celule secretoare de baze), ambele foarte bogate în AC:

- celulele A posedă în membrana apicală o pompă de H^+, care este responsabilă de transportul H^+ (pompa inhibată de N-etil-maleimidă și bafilomicină-A); aceste celule conțin și o pompă apicală H^+/K^+, care devine activă numai în deficiențele cronice de K, producând secreție de H^+ și absorbție de K^+. Bazele generate intracelular ies prin membrana bazolaterală, prin schimb Cl^-/HCO_3^-;
- celulele B sunt imaginea în oglindă a celulelor A; posedă o pompă de H^+ în membrana bazolaterală, care mediază ieșirea activă a H^+ și, uneori, o pompă H^+/K^+. Bazele ies prin membrana apicală prin schimb Cl^-/HCO_3^-.

(2) ductul colector medular posedă numai mecanisme de secreție a H^+.

Excreția H^+

Se face prin două mecanisme:
- titrarea sistemelor tampon luminale nebicarbonatate;
- sinteza renală și excreția ionilor de amoniu.

Aciditatea titrabilă este cantitatea de NaOH – concentrație 1N (în moli) – necesară pentru a aduce pH-ul urinar la valoarea 7,4.

Legarea H^+ secretați de anionii tampon nebicarbonatați filtrați duce la formarea și excreția acidității titrabile (AT). Capacitatea de a tampona H^+ depinde de constanta de disociere (pK) și cantitatea de tampon disponibil.

În condiții normale, doar sistemul fosfaților $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ este prezent în cantitate suficientă pentru a acționa ca un acceptor intratubular de H^+. Sistemul tampon al fosfaților are pK de 6,8 și este excretat la o rată zilnică de circa 50 mM. Capacitatea sa tampon este complet utilizată doar la un pH intratubular foarte scăzut.

Sinteza și transportul amoniacului

Amoniacul (NH_3) este sintetizat în tubul proximal din glutamină; glutamina este transportată activ din spațiul luminal și peritubular în celulele proximale. În mitocondrii, este metabolizată succesiv în glutamat și alfa-cetoglutarat, cu producerea a două molecule de amoniac. Alfa-cetoglutaratul, în ciclul acizilor tricarboxilici, este ulterior metabolizat în CO_2 și apă sau utilizat pentru gluconeogeneză.

NH_3 sintetizat în tubii proximali este transportat în lumen prin două mecanisme:

1) difuziune prin membrana apicală sau bazolaterală (ambele au permeabilitate egală pentru NH_3). pH-ul luminal scăzut determină transformarea NH_3 în NH_4^+, cu scăderea concentrației NH_3, ceea ce permite continuarea difuziunii NH_3.

2) NH^+ poate fi transportat prin antitransportorul Na^+/H^+, localizat predominant în membrana apicală, ceea ce duce la o secreție predominant luminală. NH_4^+ produs la nivel proximal este reabsorbit la nivelul ramurii ascendente groase a ansei Henle, prin trei mecanisme:

- transport pasiv paracelular, favorizat de pozitivitatea lumenului;
- prin intermediul cotransportorului $Na^+/K^+/2Cl^-$ (sensibil la furosemid);
- prin canalele de K din membrana apicală.

Mecanismul ieșirii NH^+_4 din celulă, prin membrana bazolaterală (incomplet cunoscut), determină adiția de cantități crescute de NH_3/NH_4^+ în interstițiul medular. Ulterior, prin sistemul de contracurent multiplicator, majoritatea NH_3/NH_4^+ ajunge în medulara internă, apoi intră în ductul colector, prin difuziune nonionică datorată pH-ului luminal acid. În concluzie, excreția amoniului poate fi reglată prin trei mecanisme:

- reglarea sintezei la nivelul tubilor proximali; acidoza cronică și deficiența cronică de K cresc sinteza, în timp ce hiperkaliemia o face să scadă;

– reglarea aportului de amoniac din tubii proximali în interstițiul medular: hiperkaliemia inhibă reabsorbția NH_4^+ din ramura ascendentă groasă; unele boli interstițiale reduc concentrația NH_3/NH_4^+ din interstițiul medular;
– mecanismele care reglează secreția H^+ în ductul colector pot regla și intrarea NH_3 influențându-i excreția.

Transportul și difuziunea CO_2

La nivelul lumenului, H^+ secretat formează, împreună cu HCO_3^-, CO_2; acesta trebuie să difuzeze înapoi în celulă, unde va elibera la schimb H^+, pentru a fi secretat în lumen. Astfel, pentru acidifiere, este necesară reciclarea CO_2, din lumen în celulă, la o rată suficient de mare. Această rată este determinată de gradientul de concentrație și de permeabilitatea membranei apicale pentru CO_2 – care este foarte mare și, în condiții fiziologice, nu constituie o barieră limitativă a procesului de acidifiere.

PCO_2 cortical are valori cu 25 mm Hg mai mari decât în sângele arterial; în sângele venos, are valori mai mari decât în cel arterial, dar mai mici decât la nivelul cortexului. Diferența dintre cortex si sângele arterial depinde nu numai de rata de absorbție a CO_2, dar și de producția CO_2 din metabolismul celular. Mecanismul este reprezentat de existența unui sistem de schimb în contracurent la nivelul cortexului renal.

Reabsorbția crescută a HCO_3^-, comparativ cu cea a apei, determină creșterea concentrației capilare peritubulare a HCO_3^- care, prin reacția cu bazele tampon nebicarbonatate, formează CO_2. Acest mecanism este responsabil de producerea a aproximativ 50% din cantitatea de CO_2 livrată capilarelor peritubulare, iar producția metabolică este responsabilă pentru restul. Producția metabolică de CO_2 are o pondere mai mare în determinarea PCO_2 cortical decât rata de transport. Sistemul de schimb în contracurent – de la acest nivel – este dovedit de faptul că PCO_2 cortical este mai redusă decât concentrația din sângele arterial sau venos. Acest lucru este posibil numai dacă O_2 din arterele renale poate fi transferat la nivel venos cortical; schimbul vascular-vascular a fost demonstrat între venele care părăsesc cortexul și arterele care intră în cortex. Acest sistem are o treaptă unică – adiția de CO_2 în spațiul peritubular. Pătrunderea de CO_2 în arterele corticale explică PCO_2 crescută și pH-ul scăzut din spațiul Bowman și din arteriola aferentă, precum și valorile reduse ale PCO_2 din vena renală, comparativ cu cele din cortex. Procesul e mai eficient la nivelurile mai joase ale ratei fluxului plasmatic. Secreția H^+ în porțiunea inițială a tubului proximal duce la formarea de CO_2, care crește PCO_2 luminal. Acest proces se produce doar în porțiunea inițială a tubului proximal, deoarece rata absorbției este mult mai mare aici decât în nefronul distal. În segmentele distale nu mai apare adiție de CO_2 în spațiul peritubular, deoarece rata generării de CO_2 în lumen din secreția H^+ o egalează pe cea a consumului de CO_2 în celulă pentru secreția H^+.

PCO_2 medular și urinar

H^+ este secretat în lumenul nefronului distal și formează acid carbonic; acesta se disociază lent, deoarece anhidraza carbonică lipsește din lumenul tubular. Consecința este formarea de CO_2 în sistemul colector, unde relația suprafață-volum nu permite echilibrarea cu plasma. Acidul carbonic este generat în nefronul distal la un nivel la care CO_2 este capabil să difuzeze în sânge.

Medulara renală este un compartiment la nivelul căruia CO_2 nu este capabil să difuzeze în sânge, ca urmare a faptului că CO_2 este captat la nivel medular de sistemul în contracurent. Deshidratarea acidului carbonic la nivel medular pentru a forma CO_2 joacă un rol important în generarea PCO_2 urinare crescute. PCO_2 crescută în urina alcalină se datorează secreției H^+ în ductul colector, cu deshidratarea consecutivă a acidului carbonic format și generare de CO_2. Din cauza relației suprafață-volum din pelvisul renal și a sistemului de contracurent medular, cu cât sediul de formare a CO_2 este situat mai profund în medulară, cu atât mai mult el va fi captat și păstrat în urină, nemaiputând trece în sânge. Administrarea de anhidrază carbonică reduce PCO_2 urinară, prin conversia crescută a acidului carbonic la CO_2, în cortex și în medulara externă.

Reglarea mecanismelor de acidifiere renala

a. Concentrația luminală a bicarbonatului și pH-ul luminal

Creșterea concentrației luminale a H^+ grăbește trecerea H^+ din lumen în celule și sânge și duce la diminuarea ratei de secreție a H^+. În tubul proximal, pH-ul luminal și concentrația HCO_3^- luminal influențează transportul pasiv paracelular al HCO_3^-. Un pH luminal scăzut inhibă secreția apicală a H^+, scade pH-ul celular și inhibă efluxul bazelor prin membrana bazolaterală. În ductul colector, pH-ul luminal influențează secreția activă transcelulară de H^+. Ca urmare a acestei forme de reglare, orice modificare a transportului de H^+ în porțiunile inițiale ale nefronului este ameliorată în porțiunile distale; de exemplu, o creștere cu 50% a secreției de H^+ în nefronul proximal va reduce concentrația HCO_3^- luminal, ceea ce inhibă secreția de H^+ în celelalte segmente ale nefronului.

b. Rata fluxului luminal

Modificările RFG sunt însoțite de modificări proporționale ale HCO_3^--filtrat; pentru menținerea EAB se produc modificări paralele ale secreției tubulare a H^+. Acest proces poartă numele de echilibru glomerulotubular și se produce prin mai multe mecanisme, astfel:

- modificări ale RFG determină modificarea pH-ului luminal și a concentrației HCO_3^--luminale: în prezența unui flux luminal crescut, o rată fixă de absorbție a HCO^-_3 va reduce mai puțin concentrația HCO_3^-; aceasta va determina o concentrare a HCO_3^- mai departe în nefron, ceea ce va stimula secreția H^+.
- rata fluxului luminal are și efect direct, independent de concentrația luminală a HCO_3^-; creșteri acute ale ratei fluxului tubular sunt însoțite de creșteri imediate ale secreției de H^+.
- în afara modificărilor acute ale RFG, și modificările cronice pot avea o influență; în prezența unei RFG cronic crescute (după nefrectomia unilaterală), tubul proximal se adaptează la cantitatea crescută filtrată de HCO_3^-, prin creșterea activității antitransportorului apical Na^+/H^+ și a cotransportorului bazolateral $Na/HCO_3/CO_2$.

c. pH-ul sanguin

Scăderile acute ale pH-ului sanguin cresc rata absorbției HCO_3^- la nivel proximal, prin modificarea atât a transportului paracelular, cât și transcelular. În ductul colector au loc modificări similare, prin modificarea activității pompelor de protoni.

Acidoza sau alcaloza cronică modifică în tubul proximal activitatea antitransportorului apical Na^+/H^+ și a cotransportorului bazolateral $Na/HCO_3/CO_2$, modificări care persistă după corectarea dezechilibrului acido-bazic. Acidoza cronică crește sinteza proximală de amoniac, prin creșterea activității enzimelor implicate în sinteză.

La nivelul ductelor colectoare, acidoza cronică crește activitatea celulelor secretoare de H^+ și scade activitatea celor secretoare de HCO_3^- (efecte inverse în alcalozele cronice). Acidoza metabolică stimulează absorbția HCO_3^- la nivelul ansei ascendente groase; alcaloza are efect invers.

d. Mineralocorticoizii

Sunt hormonii cheie în reglarea secreției de H^+ prin două mecanisme:

1. stimulează absorbția Na în celulele principale ale ductului colector cortical; aceasta crește negativitatea lumenului și stimulează secreția H^+; acest mecanism este indirect, necesitând prezența Na;

2. activează direct secreția H^+, prin creșterea activității pompei apicale de protoni și a antitransportorului Cl^-/HCO_3^-.

e. Volumul extracelular

Scăderea volumului extracelular e însoțită de scăderea RFG, deci de scăderea HCO_3^--filtrat; scade permeabilitatea paracelulară a tubului proximal, ceea ce tinde să reducă scurgerea paracelulară a HCO_3^- și să crească secreția H^+ în tubii proximali. Scăderea cronică a volumului extracelular duce la creșterea adaptativă a activității antitransportorului apical Na^+/H^+, ceea ce duce la creșterea absorbției $NaHCO_3^-$ și NaCl. Hipovolemia scade aportul distal de Cl.

f. Deficitul de potasiu

Se asociază cu creșterea excreției acide renale prin mai multe mecanisme:

- deficiența de K e însoțită de scăderea RFG și, secundar, de scăderea secreției HCO_3^-;
- crește adaptativ antitransportorul apical Na^+/H^+ și cotransportorul bazolateral $Na/HCO_3/CO_2$ (efect indirect, prin intermediul acidozei);
- crește producția proximală de amoniac (efect indirect, prin intermediul acidozei).

Hiperkaliemia are efect invers, inhibând în special sinteza amoniacului.

g. Hormoni

- cAMP inhibă antitransportorul Na^+/H^+;
- proteinkinaza C stimulează antitransportorul Na^+/H^+.

O serie de hormoni influențează EAB prin acțiunea asupra cAMP: PTH crește cAMP, AGT II și catecolaminele alfa-adrenergice scad cAMP, iar ADH și glucagonul cresc cAMP.

Acidoza metabolică

Definiție

Reprezintă o tulburare a echilibrului acidobazic, caracterizată prin scăderea concentrației HCO_3^- seric. Acidoza este compensată câtă vreme pH-ul sanguin este normal; acidoza devine decompensată când, la valorile scăzute ale HCO_3^-, se adaugă un pH sanguin sub 7,35. Compensarea respiratorie a acidozei metabolice se face prin scăderea PCO_2 (hiperventilație); pentru fiecare scădere de 1 mEq al HCO_3^--sanguin apare o scădere cu 11,5 mmHg a PCO_2. Un răspuns inadecvat sugerează o tulburare mixtă (acidoza mixtă – metabolică și respiratorie). Acidoza metabolică apare când se pierde HCO_3^- (la nivel gastrointestinal sau renal), când rinichiul nu regenerează HCO_3^-, prin excreție adecvată de acizi, sau când HCO_3^- este consumat pentru tamponarea unor cantități crescute de acizi produși endogen sau ingerați.

Gaura anionică plasmatică (GAP)

Este utilă pentru o primă evaluare a tipului de acidoză metabolică. La baza utilității GAP stă principiul electroneutralității: numărul particulelor electropozitive dintr-o soluție trebuie să fie egal cu al particulelor electronegative. Anionii nemăsurabili (AN) din plasmă sunt: albumină, fosfați, sulfați etc. Cationii nemăsurabili (CN) sunt: Ca, Mg etc.

În mod normal: (Na + K) + CN = (Cl^- + HCO_3^-) + AN,

GAP = AN – CN,

deci GAP = (Na^+ + K^+) – (Cl + HCO_3); de obicei este 16±2 mEq/l.

Deoarece modificările K seric sunt mici, GAP poate fi calculată după formula:

Na - (Cl + HCO_3); valorile normale sunt 12±2 mEq/l.

În funcție de valoarea GAP, acidozele metabolice se pot clasifica astfel:

a. Acidoză metabolică hipercloremică (cu GAP normală)

(1) Pierdere de bicarbonat:

- tract gastrointestinal (diaree, fistule, ileus, adenoame viloase);
- devierea tractului urinar către intestin (ureterosigmoidostomie, deviere ileală);
- renală (ATR proximală, inhibitori ai anhidrazei carbonice).

(2) Administrarea de clor în preparate acide:

- NH_4Cl, HCl;
- hiperalimentație;
- colestiramină.

(3)Tulburarea secreției renale de H^+ și scăderea excreției NH_4^+:

- ATR distală (hipokaliemică sau hiperkaliemică);
- posthipocapnie.

(4)Alterarea sintezei NH_3 și reducerea excreției NH_3:

- IRC avansată (RFG ‹ 20 ml/min.);
- hiperkaliemie;
- deficiențăde aldosteron.

b. Acidoză metabolică cu GAP crescută

Acidoza metabolică hipercloremică (cu GAP normală)

a. Pierderi de bicarbonat la nivel gastrointestinal

Măsurarea HCO_3^- din fecale, în caz de diaree, poate subestima cantitatea de HCO_3^- pierdută din cauza producerii de către microorganismele intestinale de acizi organici, care tamponează o parte din HCO_3^-. În schimb, la nivel renal, scad procesele de acidifiere de la nivel distal, datorită scăderii aportului de Na la nivel distal secundar. Anastomozele între tractul urinar și cel digestiv sau devierea urinară prin segmente ale tubului digestiv pot fi însoțite de acidoza metabolică hipercloremică, hipokaliemie, hipomagnezemie, hipocalcemie (vezi tabelul III).

Tabelul III

Etiologie	Anionii circulanți	Caracteristici
Cetoacidoza	β-hidroxibutirat, acetoacetat	DZ, alcool, înfometare
Acidoza lactică	lactat	șoc, hipoxie tisulară
Insuficiență renală	sulfat, fosfat, acizi organici	creșterea retenției azotate
Metanol	formiat	creșterea găurii osmolare, disc optic hiperemic
Etilenglicol	glicolat, lactat	creșterea găurii osmolare, cristale urinare de oxalat
Salicilați	acizi organici, salicilați	alcaloză respiratorie concomitentă, tinnitus, febră
Toluen	hipurat	produce și acidoză tubulară renală (ATR)
Paraldehida	acetat (?)	foarte rară în prezent

b. Cauze renale de acidoză metabolică hipercloremică

Rinichiul are rolul de a reabsorbi tot HCO_3^- filtrat, de a excreta anionii acizi și de a regenera HCO_3^- care a fost consumat în titrarea inițială a acizilor. Creșterea excreției de NH_4^+ este mecanismul principal prin care rinichiul regenerează HCO_3^-. Ionii de H^+ secretați la nivel tubular pot fi titrați, în afară de NH_4^+ și de fosfați. Acest proces este măsurat ca aciditate titrabilă (AT). Excreția netă acidă titrabilă la nivel renal este egală cu NH_4^+ excretat urinar + AT – (HCO_3^- + alte potențiale baze). Rinichiul poate produce acidoza metabolică fie prin scăderea excreției de acizi (NH_3 sau AT sau ambele) – în ATR distale, IRC – fie prin creșterea excreției alcaline (pierdere de HCO_3^-) – în ATR proximală.

(1) Acidoza tubulară renală proximală (ATR tip II)

La pacienții normali, HCO_3^- se excretă într-o cantitate foarte scăzută în urină (‹ lmEq/24 ore). La pacienții cu ATR proximală, se excretă cantități foarte crescute de HCO_3^- în urină, chiar și atunci când HCO_3^- plasmatic este normal sau ușor scăzut; când HCO_3^- plasmatic este scăzut sub pragul renal, HCO_3^- urinar scade și mai mult. Pragul renal al

HCO_3^- în ATR proximală este de 15-20 mEq/l (normal 24 mEq/l). Când HCO_3^- plasmatic este sub pragul renal, pH-ul urinar scade sub 5,5, ceea ce diferențiază ATR proximale de unele ATR distale, în care pH-ul urinar este › 5,5, în ciuda acidemiei severe. De obicei, pierderea renală de HCO_3^- face parte din tabloul complex al sindromului Fanconi, în care se asociază cu: glicozurie (la glicemie normală), fosfaturie, uricozurie și aminoacidurie.

(2) ATR distală

Tubul colector (TC) este sediul principal al proceselor de acidifiere urinară de la nivelul nefronului distal; TC conține o pompă de protoni (o ATP-ază ce translocă H^+) la suprafața luminală; această pompă secretă H^+ prin mecanisme electrogenice și poate acționa independent de transportul Na, precum și în prezența unui gradient electric transtubular nefavorabil. TC este eterogen din punct de vedere funcțional și anatomic:

– în TC corticali, reabsorbția activă a Na generează un potențial electric (negativ la nivelul lumenului), care favorizează secreția H^+ și K^+;
– în TC din medulara externă, secreția H+ nu depinde de transportul Na și nu e însoțită de o secreție de K.

Toate bolile care afectează acidifierea din TC, prin interferarea cu secreția activă de H^+, poartă numele de ATR distale de tip secretor.

Cele care scad transportul Na sau cresc transportul Cl^- (producând scăderea secreției H^+) sunt denumite ATR distale voltajdependente. Un defect primar de secreție a H^+ e determinat de scăderea activității pompei H^+-ATP-azice sau a pompei H^+/K^+-ATP-azice. Cele mai multe ATR distale de tip secretor sunt determinate de scăderea activității pompei H^+-ATP-azice (de cauză ereditară sau dobândită); în aceste cazuri apare hipokaliemie din cauza hiperaldosteronismului secundar și a creșterii secreției K în nefronul distal. ATR distală, prin defect al pompei H^+/K^+-ATP-azice, nu a fost încă evidențiată la om.

În ATR distală tipică (tip I), pH-ul urinar nu poate fi scăzut sub 5,5 după o încărcare acidă, iar excreția amoniului este scăzută. După încărcarea cu bicarbonat, PCO_2 urinar nu crește peste 70 mm Hg, ceea ce reflectă scăderea capacității de secreție a H^+ la nivelul TC; aceasta este utilă în diferențierea ATR distale secretoase de cele prin defecte de permeabilitate, dar nu poate folosi la diferențierea celor secretoase de cele voltajdependente (pentru că și acestea din urmă scad rata de secreție a H^+).

Se pot descrie două subtipuri de ATR distale hiperkaliemice care se întâlnesc la adulții cu boli renale preexistente:

– deficiența selectivă de aldosteron, care se caracterizează prin: acidoză metabolică hipercloremică hiperkaliemică, aldosteron seric și urinar scăzut, scăderea excreției NH3, menținerea capacității de a scădea pH-ul urinar sub 5,5 (ATR distală tip IV).

Ansamblul manifestărilor din ATR tip IV poartă numele de hipoaldosteronism hiporeninemic. Alături de hiperkaliemie apare acidoza metabolică, datorită scăderii excreției urinare acide (scade sinteza de NH_3, ca rezultat al hiperkaliemiei și al deficienței de aldosteron).

– alt subtip de ATR distală hiperkaliemică: secreția NH_3 este scăzută dar, caracteristic, pH-ul urinar poate fi scăzut sub 5,5.

Aldosteronul plasmatic este scăzut, sugerând existența unui defect combinat: deficiența selectivă de aldosteron + defect tubular (cu scăderea capacității de a reduce pH-ul urinar, în ciuda acidemiei sistemice). Acest subtip de ATR distală hiperkaliemică apare, de exemplu, în uropatia obstructivă; e datorat de incapacitatea de a genera un gradient transtubular favorabil în TC, ceea ce interferă cu secreția atât a H^+, cât și a K^+.

Clinica și tratamentul ATR

Copiii cu ATR proximală sau distală prezintă tulburări de creștere; ATR distală poate evolua cu nefrolitiază sau nefrocalcinoză. Tratamentul ATR distale constă în administrarea de substanțe alcaline; inițierea terapiei în fazele precoce îmbunătățește creșterea copilului. Necesarul de alcaline este mai mic față de necesarul din ATR proximală: 1-2 mEq/kg/zi $NaHCO_3$. La bolnavii cu ATR distală ereditară, pierderile de HCO_3^- au tendința să scadă o dată cu creșterea, astfel încât, după vârsta de 6 ani, necesarul de $NaHCO_3^-$ scade mult. Alcalinele se pot administra și sub formă de soluție de citrat de Na, care este mai bine tolerat intestinal decât $NaHCO_3$; fiecare ml din soluția de citrat asigură 1 mEq HCO_3^-, după conversia hepatică a citratului în bicarbonat.

La pacienții cu hipokaliemie trebuie administrate suplimente de potasiu. ATR distală hiperkaliemică apare de obicei la pacienții cu boli tubulointerstițiale și/sau la cei cu insuficiență renală moderată, care au deficiență de aldosteron. Sindromul deficienței selective de aldosteron apare în nefropatia diabetică. Pacienții cu ATR dista-

lă hiperkaliemică trebuie diferenţiaţi de cei cu deficienţă selectivă pură de aldosteron, deoarece aceştia din urmă răspund la tratamentele cu mineralocorticoizi exogeni. Hiperkaliemia poate fi tratată şi prin administrarea de răşini schimbătoare de ioni: polistiren sulfonat de sodiu (creşte excreţia fecală a K). Corecţia hiperkaliemiei corectează şi acidoza, prin creşterea excreţiei NH_3. Diureticele de ansă cresc excreţia urinară a K şi corectează acidoza metabolică din deficienţa selectivă de aldosteron.

c. Concluzii

Cauzele acidozei metabolice hiperkaliemice sunt:

(1) Deficienţa selectivă de aldosteron

a) renină scazută:
– hipoaldosteronism hiporeninemic;
– inhibitori ai sintezei PG.

b) renină normală sau crescută:
– hipoaldosteronism normoreninemic;
– hipoaldosteronism hiperreninemic;
– administrare IEC;
– deficienţă de corticosteron metiloxidază;
– tratament cu heparină;
– ciclosporină A.

(2) ATR distală hiperkaliemică
– uropatia obstructivă;
– drepanocitoză;
– amiloidoza renală;
– nefrită interstiţială acută prin hipersensibilizare;
– administrarea de amilorid, trimetoprim, ciclosporină A.

(3) Rezistenţă la acţiunea aldosteronului
– pseudohipoaldosteronism tip I;
– pseudohipoaldosteronism tip II;
– administrarea de spironolactonă;
– lipsa de răspuns la aldosteron şi insuficienţa renală.

d. Diagnosticul pozitiv al acidozelor metabolice hipercloremice

După efectuarea anamnezei şi a examenului clinic, este necesară evaluarea acidifierii urinare prin măsurarea pH-ului urinar, a acidităţii titrabile şi a excreţiei NH_3. Excreţia NH_3 poate fi măsurată prin calcularea găurii anionice urinare (GAU):

$$GAU = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

În mod normal, GAU este cuprinsă între 0 şi 50. GAU are valori pozitive la bolnavii cu ATR distală de diferite tipuri (ca urmare a scăderii excreţiei NH_3). Măsurarea GAU este utilă pentru diferenţierea acidozelor metabolice hipercloremice. Un protocol orientativ de diagnostic poate fi evidenţiat în schemele următoare:

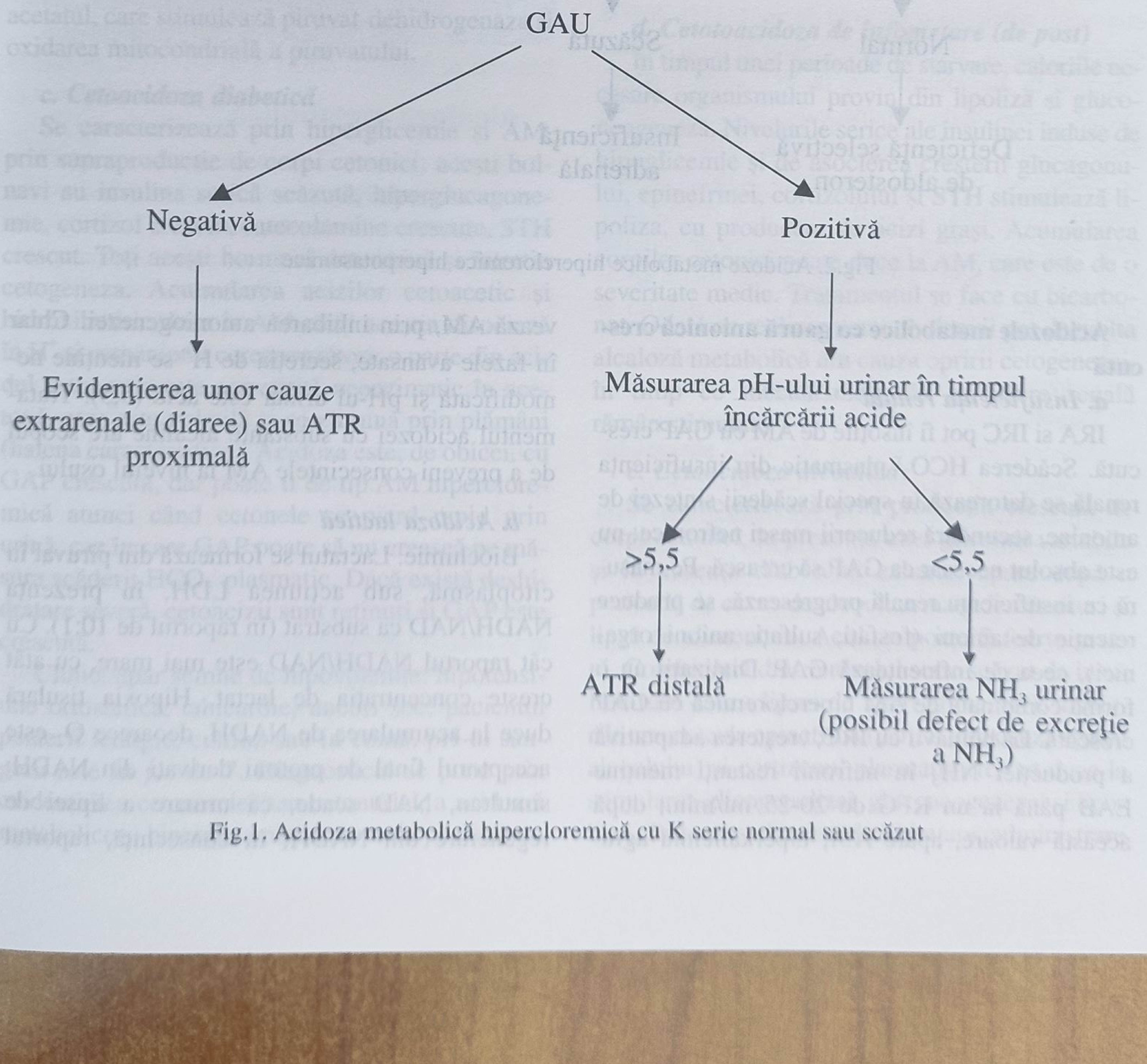


Fig.1. Acidoza metabolică hipercloremică cu K seric normal sau scăzut

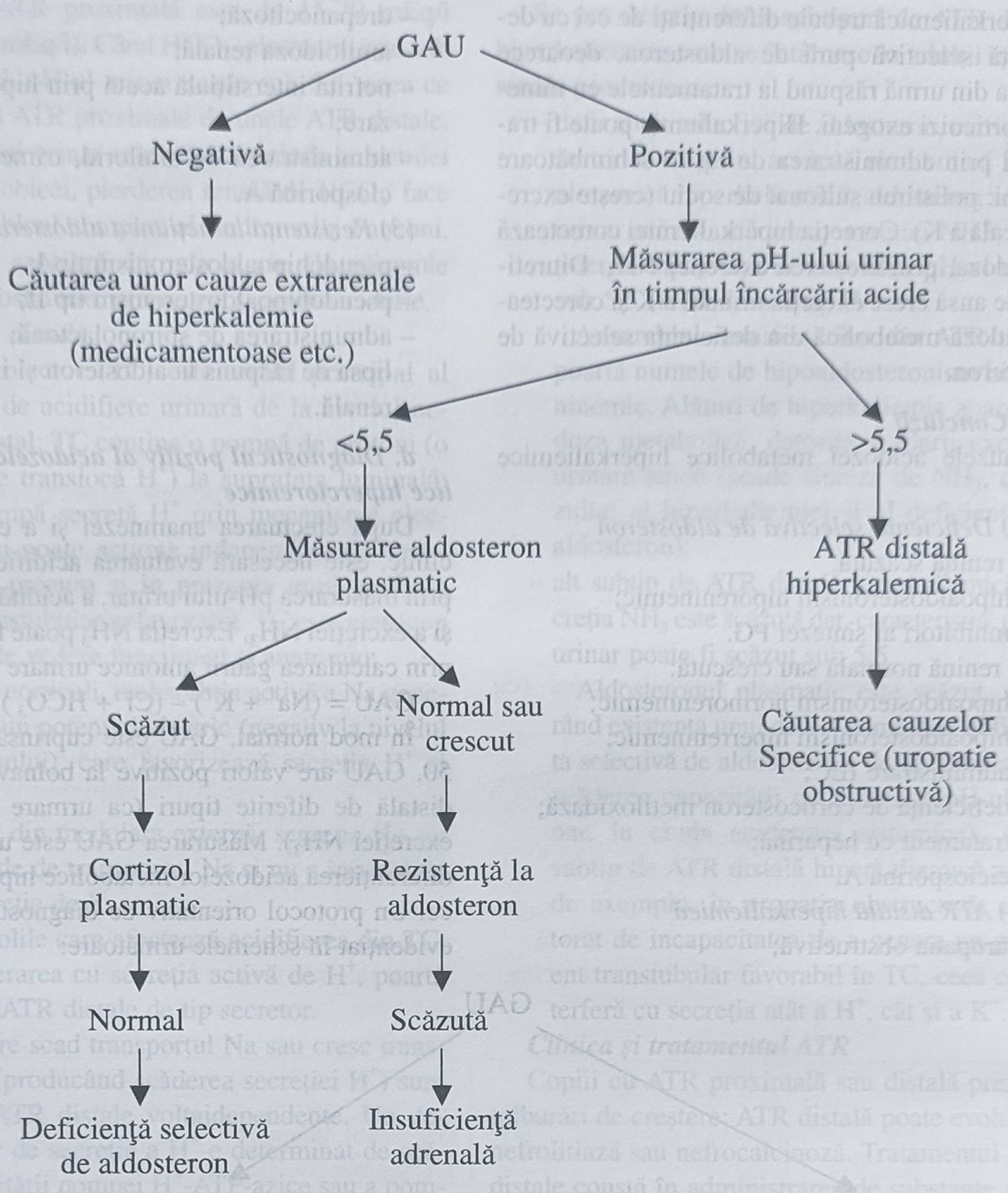


Fig.2. Acidoze metabolice hipercloremice hiperpotasemice

Acidozele metabolice cu gaură anionică crescută

a. Insuficienţa renală

IRA si IRC pot fi însoţite de AM cu GAP crescută. Scăderea HCO_3^- plasmatic din insuficienţa renală se datorează în special scăderii sintezei de amoniac, secundară reducerii masei nefronice; nu este absolut necesar ca GAP să crească. Pe măsură ce insuficienţa renală progresează, se produce retenţie de anioni (fosfaţi, sulfaţi, anioni organici), ceea ce influenţează GAP. Dializaţii au o formă combinată de AM hipercloremică cu GAP crescută. La bolnavii cu IRC, creşterea adaptativă a producţiei NH_3 în nefronii restanţi menţine EAB până la un RFG de 20-25 ml/min.; după această valoare, apare AM; hiperkaliemia agravează AM, prin inhibarea amoniogenezei. Chiar în fazele avansate, secreţia de H^+ se menţine nemodificată şi pH-ul urinar este acid (5,5). Tratamentul acidozei cu substanţe alcaline are scopul de a preveni consecinţele AM la nivelul osului.

b. Acidoza lactică

Biochimie. Lactatul se formează din piruvat în citoplasmă, sub acţiunea LDH, în prezenţa NADH/NAD ca substrat (în raportul de 10:1). Cu cât raportul NADH/NAD este mai mare, cu atât creşte concentraţia de lactat. Hipoxia tisulară duce la acumularea de NADH, deoarece O_2 este acceptorul final de protoni derivaţi din NADH; simultan, NAD scade, ca urmare a lipsei de regenerare din NADH; în consecinţă, raportul

NADH/NAD crește, ceea ce duce la creșterea raportului lactat/piruvat.

Rata zilnică de producere și utilizare a acidului lactic este de circa 15-20 mEq/zi; ficatul și – în mai mică măsură – rinichiul sunt sediile de preluare și de metabolizare ale acidului lactic. Acidoza lactică apare la pacienții cu hipoxie tisulară datorită hipoperfuziei tisulare prin hipotensiune cu sau fără hipoxemie.

Există două tipuri de acidoză lactică (AL):
- tipul A apare când aportul de oxigen tisular nu satisface cerințele;
- tipul B rezultă din insuficiența hepatică, cu scăderea clearance-ului lactatului.

În tipul A, diagnosticul este, de obicei, clinic (șoc, hipoxemie, anemie severă).

Tipul B este suspectat în prezența unor afecțiuni hepatice sau după ingestia de substanțe ce produc insuficiență hepatică; poate apărea și în tumorile cu turnover celular crescut și cu producție crescută de piruvat. O formă distinctă de AL apare la bolnavii cu proliferare bacteriană intestinală (rezecții de intestin, *bypass* jejunoileal).

Tratamentul AL este îndreptat împotriva cauzei; lactacidemia peste 20 mEq/l reflectă o AL severă, secundară unei afecțiuni ireversibile. Acidul lactic plasmatic trebuie monitorizat la perioade scurte, întrucât se modifică rapid. Administrarea de bicarbonat este fără eficiență. Mai util este dicloroacetatul, care stimulează piruvat-dehidrogenaza și oxidarea mitocondrială a piruvatului.

c. Cetoacidoza diabetică

Se caracterizează prin hiperglicemie și AM, prin supraproducție de corpi cetonici; acești bolnavi au insulina serică scăzută, hiperglucagonemie, cortizol crescut, catecolamine crescute, STH crescut. Toți acești hormoni determină și întretin cetogeneza. Acumularea acizilor cetoacetic și hidroxibutiric duce la AM când aceștia disociază în H^+ și cetoanionii corespunzători; o parte din acidul cetoacetic este convertită neenzimatic în acetonă, care este volatilă și se elimină prin plămâni (halena caracteristică). Acidoza este, de obicei, cu GAP crescută, dar poate fi de tip AM hipercloremică atunci când cetonele se pierd rapid prin urină, caz în care GAP poate să nu crească pe măsura scăderii HCO_3^- plasmatic. Dacă există deshidratare severă, cetoacizii sunt rețінuti și GAP este crescută.

Clinic, apar semne de hipovolemie: hipotensiune ortostatică, tahicardie, uneori șoc; pacientul poate fi letargic, confuz sau în comă. pH-ul sanguin este în jur de 7. Diagnosticul se pune prin evidențierea cetonemiei sau cetonuriei, a acidozei metabolice și hiperglicemiei; cetonuria poate să nu fie detectată dacă principalul acid pierdut este cel beta-hidroxibutiric, care nu este evidențiabil prin examenele de rutină. Hiperglicemia produce diureza osmotică, cu pierderi mari de electroliți. K total al organismului este scăzut chiar în prezența unui K seric normal; unii bolnavi pot avea hiperpotasemie, din cauza scăderii transportului intracelular al K secundar deficienței de insulină; apare depleție de fosfați din cauza aportului scăzut și pierderilor urinare.

Tratamentul are drept scop oprirea producției de cetone și înlocuirea pierderilor de apă și electroliți; insulina inhibă cetogeneza și oprește lipoliza, administrându-se i.v. la o doză mică și constantă; administrarea insulinei nu se oprește când glicemia se normalizează, ci se administrează în asociere cu glucoză; soluția salină izotonică corectează hipovolemia; se administrează precoce K (la 2 ore după începerea administrării insulinei). Administrarea de bicarbonat nu se face decât dacă pH-ul plasmatic este sub 7,1 sau HCO_3^- plasmatic este sub 10. În timpul recuperării, o AM cu GAP mare poate fi înlocuită printr-o AM hipercloremică. Excreția cetoacizilor, care reprezintă bicarbonat potențial, cuplată cu administrarea de soluții saline și retenția renală de Cl^-, duce la hipercloremie. Dezvoltarea AM hipercloremice este un indiciu pentru continuarea terapiei cu HCO_3^-.

d. Cetotoacidoza de înfometare (de post)

În timpul unei perioade de starvare, caloriile necesare organismului provin din lipoliză și gluconeogeneză. Nivelurile serice ale insulinei induse de hipoglicemie și de asocierea creșterii glucagonului, epinefrinei, cortizolului și STH stimulează lipoliza, cu producere de acizi grași. Acumularea corpilor cetonici poate duce la AM, care este de o severitate medie. Tratamentul se face cu bicarbonat. Odată cu realimentarea, bolnavii pot dezvolta alcaloză metabolică din cauza opririi cetogenezei, în timp ce mecanismele de acidifiere renală rămân stimulate.

e. Cetoacidoza alcoolică

Se caracterizează prin producția crescută de corpi cetonici, în prezența unei glicemii variabile și în absența diabetului zaharat; apare după o perioadă de exces de alcool, urmată de vărsături și lipsă de alimentare. Acidoza poate fi foarte severă. Combinația dintre nivelul seric scăzut de insulină (din cauza lipsei de aport alimentar), nivelurile crescute de epinefrină (parțial, din cauza opririi alcoolului) și cortizonul plasmatic crescut duce la stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei și lipolizei. Tratamentul constă în hidratare, administrare

de glucoză dar nu şi de insulină; pH-ul sanguin sub 7,20 impune administrare de $NaHCO_3$.

f. Intoxicaţia cu salicilaţi

Ingestia de salicilaţi produce două tipuri de intoxicaţie:

– acută, care apare după o ingestie masivă, accidentală sau intenţionată;

– cronică, rezultând din acumularea administrării pe termen lung.

EAB este profund alterat în prima formă, în timp ce, în salicismul cronic, tabloul clinic este mult mai discret, dominat de tulburări mentale. Clinic, intoxicaţia acută cu salicilaţi se manifestă prin hiperventilaţie, febră, stupor, comă şi convulsii, iar cea cronică prin – tinnitus şi vertij. Paraclinic: hipouricemie, prin inhibarea reabsorbţiei tubulare a uraţilor de către salicilaţi.

Diagnosticul pozitiv se face prin anamneză şi măsurarea salicilaţilor urinari. Toxicitatea severă apare când salicilatul sanguin depăşeşte 100 mg/dl. Dozarea salicilemiei este fără valoare în diagnosticul intoxicaţiilor cronice, deoarece poate fi normală. În intoxicaţia salicilică apare o combinaţie de acidoză metabolică şi alcaloză respiratorie, prima predominând la copii şi a doua – la adulţi. Alcaloza respiratorie e determinată de stimularea centrului respirator de către salicilaţi. Mecanismul producerii acidozei metabolice este incomplet cunoscut; participă şi un grad de acidoză lactică şi de cetoacidoză. Tratamentul constă în lavaj gastric (efectuat în maximum 6 ore de la ingestie), administrarea repetată de cărbune, care creşte eliminarea medicamentului şi îi scade absorbţia; administrarea de bicarbonat de sodiu corectează acidoza, creşte eliminarea renală a salicilatului, prin producerea unei diureze alcaline şi scade cantitatea de salicilat care ajunge în SNC. Hemodializa este foarte eficientă pentru îndepărtarea rapidă a salicilatului şi pentru corecţia acidozei.

g. Etilenglicolul

Este folosit de obicei ca antigel sau ca solvent în industrie. Produce leziuni ale SNC, ale rinichilor, cordului şi plamânilor. Este metabolizat de alcool-dehidrogenază în glicolaldehidă, care este apoi metabolizată în acizi glicolic, glioxilic şi oxalic, toate toxice. Suprimarea ciclului acidului citric poate duce la supraproducţia de acid lactic. Osmolaritatea plasmatică poate fi calculată după formula:

2(Na + 10) + glucoză/180 + uree sanguină/60.

Creşterea concentraţiei etilenglicolului va duce la valori discordante între osmolaritatea calculată şi cea măsurată; această gaură osmolară crescută poate apărea şi în intoxicaţiile cu etanol sau metanol, precum şi în unele cetoacidoze diabetice. Eliminarea de cristale de oxalat de calciu produce IRA obstructivă, prin precipitarea cristalelor în tubii renali.

Tratamentul este suportiv: diureză osmotică, administrarea de bicarbonat, suplimente de tiamină şi piridoxină. Hemodializa este foarte eficientă pentru îndepărtarea etilenglicolului şi a celorlalţi metaboliţi toxici şi pentru corectarea acidozei. Administrarea de etanol acţionează competitiv cu etilenglicolul pentru alcooldehidrogenază şi astfel îi încetineşte metabolizarea; o concentraţie serică de etanol de 100 mg/dl (prin administrare nazogastrică sau intravenoasă) este suficientă.

h. Metanolul

Este un solvent ingerat de obicei accidental, în loc de etanol, sau în scop de suicid. Este transformat de alcooldehidrogenază în formaldehidă, care este rapid convertită în formiat, anionul responsabil de acidoză. Poate produce nevrită optică severă şi leziuni ale SNC. Clinic, provoacă diminuarea acuităţii vizuale, depresie respiratorie, cianoză, alterarea statusului mental, colaps cardiovascular. Perioada de latenţă dintre ingestie si aparitia simptomelor variază de la 12-24 de ore la 3-4 zile. Acidoza se datorează acumulării de formiat, lactat, cetoacizi şi alţi anioni organici. Examenul fundului de ochi evidenţiază edem al nervului optic. Tratamentul constă în diureză osmotică, administrare de etanol, bicarbonat şi hemodializă.

Alcaloza metabolică

Se caracterizează prin creşterea primară a bicarbonatului plasmatic (ceea ce suprimă ventilaţia şi produce creşterea secundară a PCO_2) sau creşterea bicarbonatului secundar hipercapniei din acidoza respiratorie. Distincţia dintre cele două afecţiuni, ambele asociate cu hiperbicarbonatemie şi hipercapnie, se face prin măsurarea pH-ului sanguin. Mai dificilă este situaţia pacienţilor care au ambele tulburări ale EAB (alcaloză metabolică şi acidoză respiratorie), cum sunt cei cu boli pulmonare cronice.

Manifestările clinice sunt:

a. simptome caracteristice cauzei care a produs alcaloza metabolică: sete, hipotensiune ortostatică, astenie (în hipovolemie); simptome neuromusculare şi aritmii (în hipokaliemie);

b. semne determinate de efectul alcalozei asupra diferitelor organe şi sisteme de organe:

– modificări ale statusului mental, convulsii; tetanie, iritabilitate neuromusculară, spasm carpopedal, semne Trousseau şi Chwostek pozitive;

– creşterea iritabilităţii ventriculare şi supraventriculare, creşterea sensibilităţii la digitalice;
– scăderea debitului cardiac;
– scăderea Ca ionizat, prin legarea Ca de proteinele plasmatice; în ciuda Ca seric total normal, bolnavii pot prezenta convulsii şi spasm carpopedal;
– hipofosfatemie;
– alcalemia introduce K în celule ducând la hipokaliemie;
– alcaloza metabolică produce creşterea GA: stimulează glicoliza, în special fosfofructokinaza, crescând producţia de lactat; se asociază cu pierdere de protoni din proteinele plasmatice, contribuind la creşterea anionilor nemăsurabili;
– aduce modificări curbei de disociere a oxihemoglobinei, prin deplasare la dreapta.

Fiziopatologie

Orice exces de bicarbonat este excretat la nivel renal prin suprimarea excreţiei acide şi a reabsorbţiei bicarbonatului.

a. Creşterea bicarbonatului seric

Este determinată de existenţa a doi factori:
– o sursă de substanţe alcaline
– un factor de menţinere a alcalozei.

b. Creşterea bicarbonatului

Poate rezulta fie prin pierderi renale sau extrarenale de acizi, fie prin adiţia de baze în lichidul extracelular:

(1) pierderi de acizi:
– nonrenale: pierderi de lichide gastrointestinale, pierderi gastrice (vărsături, aspiraţie gastrică), diaree cu pierdere de Cl, hipopotasemie (cu trecerea H^+ în celule, în schimbul K^+);
– renale: diuretice de ansă (cresc eliminarea de acizi, prin creşterea aportului de Na^+ la nivel distal şi prin hiperaldosteronismul secundar); tratament cu anioni neresorbabili, cum ar fi penicilina (cresc aportul distal de sodiu, electronegativitatea tubilor distali şi secreţia de protoni); hipokaliemia (prin creşterea secreţiei de H^+ şi a amoniogenezei).

(2) câştig de baze: administrarea de bicarbonat în timpul resuscitării cardiace, în transfuzii masive (se foloseşte citratul de sodiu ca anticoagulant), în timpul nutriţiei parenterale totale; administrarea de răşini schimbătoare de ioni (Kayexalat) sau de antiacide neresorbabile.

c. Menţinerea alcalozei metabolice

O creştere persistentă a HCO_3^- plasmatic împiedică scăderea excreţiei sale renale. Mai mulţi factori pot contribui la acest lucru:
– scăderea RFG, care duce la diminuarea cantităţii de bicarbonat filtrate;
– creşterea reabsorbţiei proximale de bicarbonat;
– reducerea volumului sanguin efectiv scade excreţia bicarbonatului;
– hipokaliemia şi hipocapnia stimulează secreţia de protoni şi, astfel, adiţia de bicarbonat în sânge; hipokaliemia acţionează şi prin scăderea RFG;
– creşterea reabsorbţiei distale a bicarbonatului apare în hipermineralocorticism, hipokaliemie, prezenţa de anioni slab resorbabili, care stimulează excreţia de acizi;
– hipocloremia, prin scăderea secreţiei distale de bicarbonat în schimbul reabsorbţiei de Cl.

d. Clasificarea alcalozelor metabolice

Se face în funcţie de volumul plasmatic:

(1) alcaloza salin – dependentă apare la bolnavii cu depleţie de volum şi deficienţă de clor; cloruria este sub 15 mEq/l; această alcaloză răspunde la administrarea de NaCl.

(2) alcaloza salin – rezistentă se caracterizează prin volum plasmatic crescut şi Cl urinar peste 20 mEq/l.

e. Alcalozele metabolice cu volum plasmatic scăzut

Factorii cauzali ai hiperbicarbonaturiei pot fi renali sau extrarenali; factorii de menţinere a alcalozei sunt hipovolemia şi hipokaliemia, care cresc reabsorbţia proximală de bicarbonat, şi RFG scăzută, care reduce excreţia bicarbonatului.

Alcaloze de cauză renală:
– diureticele tiazidice, cele de ansă şi mercurialele produc alcaloza metabolică hipokaliemică. Diureticele produc hipokaliemie, hipovolemie şi hiperaldosteronism. Na şi Cl urinar scad sub 15 mEq/l după oprirea terapiei diuretice;
– administrarea de anioni slab resorbabili (ampicilină, carbenicilină şi alte peniciline) creşte natriureza, cu creşterea pierderilor tubulare distale de K şi H^+. Tratamentul constă în administrarea de suplimente de K^+ şi repleţie de volum;
– sindromul Bartter se caracterizează prin hipokaliemie, alcaloză metabolică, hipomagneziemie, hiperuricemie, hiperreninism şi hiperaldosteronism fără HTA; producţia de PG este crescută; Cl şi K urinare sunt crescute;

clinic, apar: poliurie, parestezii, slăbiciune musculară, crampe musculare.

Alcaloze de cauză nonrenală

Vărsăturile se asociază cu pierdere de apă, de electroliţi şi protoni din volumul plasmatic. Pierderile de H^+ din lumenul gastric sunt însoţite de un aport echimolar de bicarbonat în sângele venos gastric. Pierderea a 3-4 litri de suc gastric determină:

- hipovolemie + hiperaldostenism, care cresc kaliureza, producând hipokaliemie;
- hipocloremie;
- alcaloză metabolică severă.
- iniţial, creşte uşor bicarbonatul seric, scad volemia şi cloremia; cantitatea de bicarbonat filtrată depăşeşte capacitatea de absorbţie a TCP şi apare bicarbonaturie; în ciuda hipovolemiei, natriureza persistă; kaliureza este crescută, cloruria – scăzută; GA urinară este pozitivă;
- faza de menţinere: reabsorbţia proximală de Na este maximală, RFG este scăzută, bicarbonaturia scade şi Na este reabsorbit; kaliureza este scăzută; GA urinară nu mai este pozitivă;
- în faza de recuperare (faza de corecţie a alcalozei), pe măsură ce se corectează volumul plasmatic şi RFG se îmbunătăţeşte, scad bicarbonaturia şi natriureza, iar GA nu mai este pozitivă; Cl urinar rămâne scăzut, până când se corectează în totalitate volumul plasmatic .

Tratamentul de prevenţie constă în administrarea de clor, sub formă de săruri de sodiu şi potasiu; administrarea de blocante H_2 scade pierderile gastrice. Tratamentul curativ constă în oprirea vărsăturilor, corectarea volumului plasmatic cu NaCl şi administrarea de KCl.

f. Alcalozele metabolice cu volum plasmatic crescut

Rinichiul este implicat atât în producerea, cât şi în menţinerea unei astfel de alcaloze. Clorul urinar depăşeşte 20 mEq/l. Aceste alcaloze sunt clasificate în funcţie de prezenţa sau absenţa HTA.

(1) HTA + exces de mineralocorticoizi

Excesul de mineralocorticoizi se asociază cu: creşterea reabsorbţiei de sare, creşterea volumului plasmatic, hipokaliemie, hiperkaliureză, hiperclorureză, creşterea excreţiei de acizi (creşterea amoniogenezei), scăderea RFG. Severitatea alcalozei metabolice depinde de severitatea hipokaliemiei.

- stările cu exces de mineralocorticoizi şi renină crescută apar în HTA renovasculară sau în tumori ale aparatului juxtaglomerular; – secretante de renină;
- stările cu exces de mineralocorticoizi şi renină scăzută apar în hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn).

(2) HTA + aldosteron şi renină scăzute

Efectul mineralocorticoizilor nonaldosteronici este identic cu al aldosteronului, dar aldosteronul plasmatic este scăzut. Acest tip de alcaloze apare în sindromul Cushing, aport de steroizi exogeni, deficienţe de enzime adrenale, abuz de liquiritia (din cauza acidului glicirizic din liquiritia). Ingestia de acid glicirizic se asociază cu exces de mineralocorticoizi; efectul se produce prin inhibarea 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenazei, care este responsabilă de conversia produsă între cortizolul activ şi cortizolul inactiv.

(3) Alcaloze metabolice cu volum plasmatic crescut şi mineralocorticoizi şi renină scăzute.

Cauze:

- administrarea de bicarbonat de sodiu, praf de copt;
- consumul de antiacide puţin resorbabile (gel de hidroxid de aluminiu, sucralfat) sau de răşini schimbătoare de ioni, pentru tratarea hiperkalemiei bolnavilor cu IRC;
- multiple transfuzii de sânge (citratul folosit drept anticoagulant este transformat în bicarbonat);
- sindromul lapte – alcaline, după administrarea de cantităţi crescute de antiacide resorbabile, împreună cu cantităţi mari de lapte; hipercalcemia, hipoparatiroidismul, hipercalciuria şi alcalinuria favorizează depunerea renală de calciu – fosfor, ducând la insuficienţă renală.

Tratamentul alcalozelor metabolice

Tratarea cauzei este esenţială, administrându-se: antiemetice, blocante H_2, oprirea diureticelor, prevenirea şi corectarea hipopotasemiei; corectarea volumului plasmatic. În alcalozele severe: acetazolamidă 250-500 mg/zi, cu administrare asociată de sare şi K. Alcaloza metabolică severă din IRA sau IRC poate necesita un agent acidifiant, cu scopul de a reduce pH-ul arterial sub 7,5: acid clorhidric 0,1 sau 0,2 M (100-200 mEq/l), administrat i.v.; HCl se distribuie iniţial extracelular; de aceea cantitatea de acid iniţială este de 20% din cantitatea totală. Hemodializa la anurici poate fi o alternativă, prin folosirea unui dializat fără bicarbonat.

Acidoza şi alcaloza respiratorie

Acidoza respiratorie

Hipercapnia primară (acidoza respiratorie) este o tulburare a EAB, determinată de creşterea

tensiunii CO_2 în fluidele organismului; hipercapnia acidifică fluidele organismului și determină un răspuns adaptativ de creștere a bicarbonatului plasmatic. Tensiunea arterială a CO_2 ($PaCO_2$) depășește 45 mmHg în acidoza respiratorie simplă.

a. Fiziopatologie

Hipercapnia apare când excreția pulmonară a CO_2 este mai mică decât producția, putând rezulta din creșterea producției de CO_2 din scăderea ventilației alveolare sau din ambele. Scăderea ventilației alveolare este mecanismul cel mai des întâlnit și se produce prin scăderea ventilației/minut, creșterea spațiului mort sau o combinare a ambelor.

b. Răspunsul fiziologic secundar

Ca răspuns la hipercapnia acută, apare o creștere a bicarbonatului plasmatic; pentru fiecare mmHg de creștere a $PaCO_2$, bicarbonatul plasmatic crește cu 0,1 mEq/l și concentrația H^+ crește cu 0,75 mEq/l. Preexistența unei hipobicarbonatemii (acidoză metabolică, acidoză respiratorie cronică) crește magnitudinea răspunsului bicarbonatului la hipercapnia acută; invers – în hiperbicarbonatemiile preexistente.

Răspunsul de creștere adaptativă a bicarbonatului plasmatic este mult mai important în hipercapniile cronice ca urmare a producerii de bicarbonat la nivelul rinichiului; răspunsul rinichiului, care este complet în 3-5 zile, constă în hiperclorureză. O dietă săracă în clor suprimă răspunsul renal la hipercapnie; în asemenea cazuri, în ciuda corecției nivelului $PaCO_2$, bicarbonatul plasmatic rămâne ridicat, atâta timp cât persistă deficiența de clor; acest tip de alcaloză se numește alcaloză metabolică posthipercapnică.

Tabelul IV: Acidoza respiratorie acută

Plămâni și căi aeriene normale	Plămâni și căi aeriene anormale
• Depresia SNC – anestezie generală– – supradozaj de sedative – traumatisme ale capului – accident cerebrovascular – sleep apneea – edem cerebral – tumori cerebrale – encefalite • Afecțiuni neuromusculare – leziuni înalte ale măduvei – sindrom Guillain-Barre – status epilepticus – botulism, tetanos – crize de miastenia gravis – miopatie hipokalemică – paralizie periodică familială hipokalemică – medicamente toxice (curara, succinil colina, amino-glicozide, organofosforice) – restricție ventilatorie – fracturi de coaste – pneumotorax, hemotorax – afectare a funcției diafragmatice (ascită, dializă peritoneală) • Iatrogenie – în timpul anesteziei sau ventilației mecanice • Bronhoscopie asociată cu hipoventilație sau oprire respiratorie • Creșterea producției de CO_2 la ventilații mecanic	• Obstrucția de căi aeriene – obstrucție hipofaringiană cu comă – aspirație de corpi străini – laringospasm – angioedem – apnee obstructivă în somn – intubație laringiană inadecvată – obstrucție laringiană postintubație • Obstrucții de căi aeriene inferioare – bronhospasm generalizat – episoade severe de astm, stare de rău astmatic – bronșiolită • Afecțiuni ale alveolelor pulmonare – pneumonie severă bilaterală sau bronhopneumonie – sindromul de detresă respiratorie – edem pulmonar acut • Defecte de perfuzie pulmonară – stop cardiac – insuficiență circulatorie – TEP masiv – embolie grasă, gazoasă

Tabelul V: Acidoza respiratorie cronică

Plămâni şi căi aeriene normale	Plămâni şi căi aeriene anormale
• Depresia SNC – supradozaj cu sedative – metadonă/heroină – hipoventilaţie alveolară primară – sindrom Pickwick – tumori cerebrale – poliomielită bulbară • Afecţiuni neuromusculare – poliomielită – scleroză multiplă – distrofie musculară – scleroză laterală amiotrofică – paralizie diafragmatică – mixedem – afecţiuni miopatice (polimiozită, deficit de malatază) • Restricţii ventilatorii – cifoscolioză, artrită spinală – obezitate – fibrotorax – hidrotorax – alterarea funcţiei diafragmului	• Obstrucţie de căi aeriene superioare – hipertrofie amigdaliană – paralizie de corzi vocale – tumori ale corzilor vocale – timom, anevrisme de aortă • Obstrucţii de căi aeriene inferioare – boală obstructivă cronică • Afecţiuni ale alveolelor pulmonare – pneumonie cronică – boală infiltrativă difuză (proteinoză alveolară) – fibroză interstiţială

c. Etiologie

d. Manifestări clinice

Sunt dominate de manifestările de la nivelul SNC („encefalopatia hipercapnică"): iritabilitate, scăderea capacităţii de concentrare, cefalee, anorexie, apatie, confuzie, incoerenţă, halucinaţii, delir, psihoze tranzitorii. La bolnavii care primesc oxigenoterapie poate apărea, progresiv, narcoza sau coma, în special la cei cu insuficienţă respiratorie cronică acutizată – la care $PaCO_2$ creşte la 100 mmHg sau mai mult. Se pot adăuga edem papilar (cu aspect pseudotumoral) şi tulburări motorii: mioclonii, *flapping tremor*, convulsii. Severitatea simptomelor depinde de severitatea hipercapniei şi de gradul hipoxemiei de însoţire. Hipercapnia uşoară sau medie e asociată cu creşterea DC, TA normală sau crescută, piele caldă, puls puternic, diaforeză. Când este severă sau când se asociază cu hipoxemia, DC scade. Frecvent, apar aritmii cardiace, în special tahiaritmii supraventriculare, cu deteriorare a hemodinamicii; acestea nu sunt urmarea directă a hipercapniei, ci a hipoxemiei, medicaţiei, tulburărilor electrolitice şi bolilor cardiace.

e. Diagnosticul pozitiv

Este necesară evaluarea ventilaţiei; se impune măsurarea gazelor sanguine:

– hipercapnie + pH acid = acidoză respiratorie;
– hipercapnie + pH normal sau alcalin = tulburare mixtă a EAB.

f. Tratament

Tratamentul acidozei respiratorii acute se face prin îndepărtarea rapidă a cauzei, restabilirea permeabilităţii căilor aeriene, oxigenoterapie şi menţinerea unei ventilaţii adecvate pentru a restabili valorile normale ale gazelor sanguine. Dacă se asociază şi o componentă de acidoză metabolică, se indică tratament cu bicarbonat de sodiu, care poate fi însoţit de depresia ventilaţiei, creşterea producţiei de CO_2 prin descompunerea bicarbonatului şi expansiune volemică; la bolnavii cu bronhospasm sever, bicarbonatul permite restabilirea răspunsului musculaturii bronşice la beta-adrenergice.

În acidozele respiratorii cronice, creşterea ventilaţiei alveolare se face prin administrarea de antibiotice, bronhodilatatoare, evitarea substanţelor iritante inhalatorii, a sedativelor şi tranchilizantelor şi evitarea retenţiei de secreţii. Folosirea de stimulante ale ventilaţiei este de obicei fără beneficiu, cu excepţia bolnavilor cu apnee centrală în somn sau a celor cu sindrom Picwick. Oxigenoterapia trebuie efectuată cu precauţie, întrucât poate agrava hipercapnia, reducând ventilaţia alveolară. În ceea ce priveşte restabilirea $PaCO_2$ prin ventilaţie asistată, aceasta din urmă trebuie efectuată gradat, pe o perioadă de mai multe ore (zile); o reducere prea rapidă a $PaCO_2$ e însoţită de riscul dezvoltării alcalozei acute, cu reducerea DC sau a debitului cerebral, apariţia de aritmii cardiace, risc de intoxicaţie digitalică şi convulsii.

Alcaloza respiratorie

Alcaloza respiratorie sau hipocapnia primară este o tulburare a EAB, determinată de reducerea presiunii CO_2 în fluidele organismului. Hipocapnia alcalinizează fluidele organismului și determină un răspuns adaptativ, prin scăderea bicarbonatului plasmatic. $PaCO_2$ este sub 35 mmHg în alcalozele respiratorii simple; valorile mai mari indică prezența unei tulburări mixte a EAB.

a) Fiziopatologie

Hipocapnia primară se datorează hiperventilației pulmonare ca urmare a creșterii ventilației; ea poate fi rezultatul stimulilor din plamân, chemoreceptorilor periferici (carotidian, aortic), chemoreceptorilor din creier, stimulării altor centri din creier, ventilației mecanice inadecvate, eliminării extrapulmonare de CO_2 prin circulație extracorporală (dializă, chirurgie cardiacă), scăderii producției CO_2 la bolnavii cu ventilație mecanică cronică.

b) Răspunsul fiziologic secundar

Răspunsul adaptativ la hipocapnia acută constă în scăderea bicarbonatului plasmatic (se diminuează cu 0,2 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 mm Hg a $PaCO_2$); consecutiv, ionii de hidrogen scad cu 0,7 mEq/l pentru reducerea cu 1 mmHg reducere a $PaCO_2$; concomitent, apar creșteri mici în plasmă ale Cl, lactatului. În hipocapniile cronice, scăderea bicarbonatului plasmatic este de amploare mai mare, ca urmare a intervenției rinichiului (suprimarea mecanismelor de acidifiere – proximale și distale); răspunsul complet apare în 2-3 zile; bicarbonatul plasmatic scade cu 0,4 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 mm Hg a $PaCO_2$; ionii de H^+ plasmatici scad cu 0,4 mEq/l. Circa 2/3 din bicarbonatul plasmatic este echilibrat de clorul plasmatic; restul reflectă creșterea anionilor plasmatici nemăsurabili.

c) Etiologie

Hipocapnia primară este tulburarea EAB cea mai frecventă. Cauzele sale sunt:

- *Hipoxemie sau hipoxie tisulară*
– scăderea tensiunii O_2 inspirat;
– altitudine mare;
– pneumonie virală sau bacteriană;
– aspirarea de mâncare, corpi străini, varsătură;
– laringospasm;
– boli cardiace cianogene;
– anemie severă;
– deviația la stânga a curbei de disociere a HbO_2;
– hipotensiune arterială;
– insuficiență circulatorie severă;
– edem pulmonar.
- *Stimularea receptorilor toracici*
– pneumonie;
– astm;
– pneumotorax, hemotorax;
– sindrom de detresă respiratorie;
– insuficiență cardiacă;
– edem pulmonar noncardiogen;
– embolie pulmonară;
– boli interstițiale pulmonare.
- *Stimularea SNC*
– voluntară;
– reacție de durere;
– anxietate;
– psihoze;
– febră;
– hemoragie subarahnoidiană;
– tumori;
– traumatisme.
- *Medicamente, hormoni*
– nicetamidă, etamivan;
– doxapram;
– xantine;
– catecolamine;
– angiotensină II;
– agenți vasopresori;
– progesteron, medroxiprogesteron;
– dinitrofenol;
– nicotină.
- *Altele*
– sarcină;
– sepsis;
– insuficiență hepatică;
– hiperventilație mecanică;
– expunere la căldură;
– recuperarea după acidoza metabolică.

d. Manifestări clinice

Scăderea rapidă a $PaCO_2$ e însoțită de parestezii ale extremităților, disconfort toracic, amețeli, confuzie, convulsii generalizate; aceste manifestări apar foarte rar în stările cronice.

Hipocapnia acută scade fluxul cerebral, uneori sub 50%, cu apariția hipoxiei cerebrale.

Hiperventilația activă nu influențează debitul cardiac sau TA; hipocapnia acută din cursul ventilației pasive, din cadrul ventilației mecanice la pacienți cu depresie a SNC sau la cei sub anestezie generală duce la scăderea DC și a TA, creșterea rezistenței periferice, hiperlactacidemie (> 2 mEq/l).

e. Diagnostic pozitiv

Examenul atent al tulburărilor de respirație este necesar, deși hipocapnia poate apărea fără creșterea efortului respirator; de câte ori se suspectează hiperventilație, este necesară măsurarea gazelor sanguine:

– hipocapnie + pH alcalin = alcaloză respiratorie;
– hipocapnie + pH acid sau normal = tulburare mixtă de EAB.

f. Tratament

Tratamentul alcalozei metabolice constă în îndepărtarea cauzei; tratarea alcalozei respiratorii *per se* nu este necesară, mai ales că afecțiunea, în special în formă cronică, e însoțită de simptome minime și risc vital scăzut. Excepție fac pacienții cu sindrom de anxietate-hiperventilație; la aceștia, sedativele și respirația în sistem închis (printr-o pungă) pot întrerupe cercul vicios.

Abordarea tulburărilor echilibrului acido-bazic

Acidemia și alcalemia

Sunt termeni care exprimă modificările anormale ale concentrației plasmatice ale H^+: creștere (acidemie) sau scădere (alcalemie); valorile normale sunt: 35-45 mEq/l (pH = 7,35-7,45).

Acidoza și alcaloza

Sunt definite independent de concentrația plasmatică a H^+ sau de pH, întrucât două sau mai multe procese concomitente pot să nu producă modificări ale concentrației plasmatice a H^+.

Alcaloza este un proces primar (ex. – pierdere de H^+, prin vărsături) care produce alcalemie.

Acidoza este un proces primar (ex. – retenție de H^+ în IRC) care produce acidemie.

Tulburările metabolice și respiratorii

a. Tulburările respiratorii sunt cele determinate de eliminarea anormală a CO_2, producând fie un exces (acidoză), fie un deficit (alcaloză) de H_2CO_3 (în echilibru cu CO_2) în lichidul extracelular. Acestea afectează primar PCO_2. Răspunsul adaptativ (compensator) constă în modificări ale concentrației HCO_3^- în fluidele respiratorii: alcaloza acută și cronică și acidoza acută și cronică.

b. Tulburările metabolice sunt produse de aport excesiv, producere metabolică sau pierderi de acizi sau baze nevolatile din fluidele organismului. Sunt reflectate de modificarea concentrației HCO_3^- în sânge.

Răspunsurile adaptative (compensatorii)

a. Modificările primare ale unui component metabolic (HCO_3^-) determină modificări adaptative ale ventilației, cu inducerea de modificări ale PCO_2. Modificările adaptative apar în tampoanele celulare și extracelulare și în rinichi (unde are loc ajustarea secreției H^+, a reabsorției și secreției HCO_3^- și producției de HCO_3^-).

b. Modificările primare ale unui component respirator (PCO_2) stimulează modificări adaptative ale HCO_3^-, prin reacții cu tampoanele extracelulare și celulare și prin răspunsul mai lent al rinichiului.

Tulburări simple și modificări mixte

a. O tulburare simplă include procesul primar cu modificarea concentrației H^+, a PCO_2 sau a concentrației HCO_3^- și toate răspunsurile compensatorii.

b. O tulburare mixtă constă în apariția simultană a două sau mai multe tulburări simple la același pacient; tulburările mixte pot fi aditive sau contrare, în funcție de efectul lor asupra concentrației H^+ sau a pH-ului sanguin.

Tabelul VI

Tulburare primară	pH	H^+	HCO_3^- adaptativ	PCO_2	Răspuns adaptativ	Limitele adaptării
Acidoză metabolică	scăzut	crescut	scăzut (b)	scăzut (b)	$PCO_2 = 1{,}5 \times HCO_3^- = +8 +/- 2$	PCO_2 nu e < 10 mm Hg
Alcaloză metabolică	crescut	scăzut	crescut (b)	crescut (c)	$\Delta PCO_2 = 0{,}5 \times \Delta HCO_3^-$	PCO_2 nu e > 55 mm Hg
Acidoză respiratorie acută	scăzut	crescut	crescut (c)	crescut (b)	$\Delta HCO_3^- = 0{,}1 \times PCO_2$	HCO_3^- nu e > 30 mEq/l
Acidoză respiratorie cronică	scăzut	crescut	f. crescut (c)	crescut (b)	$\Delta HCO_3^- = 0{,}4 \times PCO_2$	HCO_3^- nu e > 45 mEq/l
Alcaloză respiratorie acută	crescut	scăzut	scăzut (c)	scăzut (b)	$\Delta HCO_3^- = 0{,}2 \times PCO_2$	HCO_3^- nu e < 17-18 mEq/l
Alcaloză respiratorie cronică	crescut	scăzut	f. scăzut (c)	scăzut (b)	$\Delta HCO_3^- = 0{,}5 \times PCO_2$	HCO_3^- nu e < 12-15 mEq/l

Hărţile acido-bazice şi formulele de diagnosticare a tulburărilor EAB

unde Δ semnifică variaţia faţă de valoarea normală, (b) este evenimentul iniţial şi (c) este răspunsul adaptativ.

Gaura anionică (GAP)

GAP reprezintă concentraţia anionilor nemăsurabili: proteinat, fosfat, sulfat, anioni, acizi organici. Se calculează după formula:

GAP = $Na^+ - Cl^- + HCO_3^-$; valori normale: 6-13 mEq/l.

O GAP peste 15 mEq/l indică o acidoză metabolică; excepţie fac acidozele apărute după administrarea de săruri de anioni anorganici (lactat, aminoacizi, peniciline).

Diagnosticul tulburărilor EAB

Conţine mai multe trepte:
– istoricul bolii;
– examenul clinic;
– măsurarea presiunii venoase a CO_2, a nivelurilor plasmatice a Cl şi K; calcularea GAP;
– măsurarea pH-ului arterial, PCO_2 şi HCO_3^- plasmatic;
– efectuarea hărţii tulburării EAB şi diagnosticarea ei.

a. Istoricul poate evidenţia o afecţiune ce poate da o tulburare a EAB; în tabelul VII sunt enumerate câteva condiţii clinice, cu tulburările ce pot apărea în cursul evoluţiei lor.

În tabel, (a) semnalizează acidoza metabolică cu gaură anionică înaltă, iar (b) notează faza de tratament şi recuperare.

b. Examenul obiectiv poate evidenţia:
– tetania normocalcemică (poate apărea într-o alcaloză severă);
– cianoza indică hipoxia severă şi/sau posibilitatea unei acidoze respiratorii sau acidoze metabolice lactice;
– rata respiratorie crescută în absenţa insuficienţei cardiace sau pulmonare se asociază unei acidoze metabolice severe;
– alcaloza metabolică apare mai des la pacienţii cu semne de hipovolemie.

Tablelul VII

	Acidoză metabolică	Alcaloză metabolică	Acidoză respiratorie	Alcaloză respiratorie
· Boli cardiovasculare (stop cardiac, edem pulmonar)	+a	+b	+	+b
· Boli ale SNC		+	sau	+
· Diabet zaharat		+a		
· Medicamente (diuretice, otrăviri)	+a		+	+
· Febră				+
· Boli gastrointestinale (diaree, vărsături, aspiraţie gastrică)	+			
· Insuficienţă hepatică	+a			+
· Hiperkalemie	+			
· Hipokalemie		+		
· Boli pulmonare				
– astm acut				+
– BPOC			+	
– embolie				+
– pneumonie				+
· Boli renale				
– insuficienţă renală	+a			
– acidoză tubulară renală	+			
· Sepsis	+a			+

c. Examenele paraclinice de rutină sunt utile în evidenţierea cauzei tulburării EAB; de exemplu, retenţia azotată vine în sprijinul diagnosticului de acidoză metabolică. Măsurarea PCO_2, a concentraţiilor Cl şi K şi calcularea GAP sunt utile pentru diagnostic. Întrucât HCO_3^- reprezintă peste 90% din PCO_2, acesta poate aproxima în măsurători HCO_3^- plasmatic. Evidenţierea unui HCO_3^- anormal indică o tulburare a echilibrului AB: creşterea sa indică fie o alcaloză metabolică primară, fie adaptarea la o acidoză respiratorie; scăderea sa indică fie o acidoză metabolică primară, fie adaptarea la o alcaloză respiratorie. Măsurarea Cl^- plasmatic: în alcalozele metabolice primare şi în adaptările la acidoza respiratorie cronică, Cl^- scade, în timp ce HCO_3^- creşte; în acidozele metabolice primare (cu GAP normală) şi în adaptările la alcaloza respiratorie cronică, Cl^- creşte, în timp

ce HCO_3^- scade: modificarile Cl^- sunt paralele cu ale concentrației HCO_3^-. Modificările K plasmatic nu sunt paralele cu ale HCO_3^-; modificările K seric sunt mai pronunțate în tulburările metabolice decât în cele respiratorii. Creșterea K seric apare într-o acidoză metabolică acută cu GA normală. K seric este un indicator calitativ al unei tulburări a EAB, astfel: K crescut + HCO_3^- scăzut indică o acidoză metabolică; un K seric scăzut + HCO_3^- crescut = alcaloză metabolică.

Calcularea GAP este esențială în evaluarea unei tulburări a EAB. O GAP crescută semnifică acidoză metabolică, indiferent de valoarea HCO_3^- plasmatic. Relația dintre modificările GAP și modificările HCO_3^- este utilă pentru diagnosticarea unei tulburări mixte a EAB. În acidozele metabolice simple cu GAP mare, fiecare mEq de H^+ acumulat se asociază cu 1 mEq de anion nemăsurabil acumulat și cu consumarea a 1 mEq de HCO_3^-. În cazul modificărilor GAP mai mari decât ale HCO_3^-, există o tulburare adițională (fie alcaloză metabolică, fie acidoză respiratorie cronică); dacă modificările GAP sunt mai mici decât ale HCO_3^-, există și o acidoză metabolică hipercloremică sau o alcaloză respiratorie cronică.

Modificările gazelor sanguine confirmă tulburarea de EAB; identifică și confirmă tulburările mixte.

O tulburare mixtă a EAB trebuie suspectată în următoarele cazuri:

- pH normal și:
  - – HCO_3^- crescut = alcaloză metabolică + acidoză respiratorie;
  - – HCO_3^- scăzut = acidoză metabolică + alcaloză respiratorie;
  - – HCO_3^- normal și GAP crescută = acidoză metabolică + alcaloză metabolică;
- HCO_3^- normal și:
  - – pH scăzut = acidoză respiratorie cronică + acidoză metabolică;
  - – pH alcalin = alcaloză metabolică + alcaloză respiratorie cronică;
  - – PCO_2 și HCO_3^- modificate în direcții inverse;
  - – GAP crescută și datele de laborator sugerează încă o tulburare EAB (pe lângă acidoza metabolică);
  - – GAP crescută și modificările GAP nu sunt paralele cu ale HCO_3^-.

Homeostazia potasiului (K)

Generalități

Potasiul este cel mai abundent cation intracelular: 98-99% din potasiul total se află intracelular. Nivelul extracelular al potasiului, comparativ cu cel citoplasmatic (120-140 mM), este stabilit la valori relativ reduse (3,5-5,0 mEq/l).

Mecanisme de control

1. Mecanismele extrarenale realizează „echilibrul intern al potasiului" prin mișcările potasiului între compartimentele celulare, în timp ce concentrația sa extracelulară crește. Accelerarea captării potasiului de către celule este stimulată de insulină, epinefrină și mineralocorticoizi.

2. „Echilibrul extern al potasiului" este reprezentat de reglarea excreției potasiului de către rinichi și colon.

Echilibrul celular al potasiului

Pompa de sodiu

Atât în celulele polarizate, cât și în cele nepolarizate, potasiul este menținut la valori mari, iar sodiul – la valori reduse, prin ATP-aza membranară sodiu-potasiu (Na^+/K^+ ATP-aza; pompa de sodiu) care transportă $3Na^+$ în afara celulei, în schimbul a $2K^+$. Pompa de sodiu scoate sarcini pozitive din celulă, iar difuziunea potasiului din celulă spre plasmă, prin căi de conductivitate, realizează un potențial electric negativ în interiorul celulei. Din reglarea potasiului la nivel celular, două aspecte sunt relevante pentru celulele tubulare renale:

- – modificări în ceea ce privește permeabilitatea pentru potasiu, care apar asociate cu modificării activității pompei Na^+/K^+;
- – modificarea în transportul potasiului, asociate modificărilor volumului celular.

Modificări în transportul potasiului

Acestea apar și în condițiile expunerii celulare la medii hipotone sau hipertone. Un eritrocit introdus în soluție hipertonă își reduce volumul pe măsură ce pierde apă. Pentru ca volumul celular să revină la normal trebuie să capteze electroliți și apă. Un mecanism implicat în acest proces este activarea cotransportului $Na^+/K^+/2Cl^-$. Gradientul electrochimic crescut (pentru intrarea sodiului în celulă) duce la apariția unor forțe pentru captarea simultană de $Na^+/K^+/Cl^-$ și apă, care tind să readucă la normal volumul celular .

Dacă eritrocitul este introdus într-un mediu hipoton, apa intră în celulă, iar aceasta se balonizează. Cel mai important mecanism pentru reducerea volumului celular este reprezentat de căile de pierdere a K. Balonizarea celulară induce deschiderea canalelor pentru potasiu, canale prin care ies din celulă și ionii de clor; pentru menținerea osmolarității, iese și apa. Celulele epiteliale

renale sunt polarizate structural și funcțional, pentru transportul ionic unidirecțional. Membrana bazolaterală (partea membranară care vine în contact cu sângele) este prezentă mai des la celulele nepolarizate, cum ar fi hematiile. Membrana luminală (partea membranară care vine în contact cu lichidul tubular) conferă caracteristicile transportului bidirecțional ale epiteliului. În timp ce hematiile și celulele neuromusculare stau într-un mediu cu osmolaritate relativ constantă, membrana apicală a celulelor tubulare se află într-un mediu cu variații osmolare. Multe dintre sistemele de transport celular descrise, schimbul activ Na^+/K^+, cotransportul $Na^+/K^+/2Cl^-$ și canalele de potasiu, sunt foarte asemănătoare cu mecanismele folosite de celulele renale pentru reglarea transportului unidirecțional de potasiu. Acest lucru este posibil prin plasarea canalelor de potasiu și a altor transportori de potasiu, selectiv, în membranele celulare bazolaterale sau luminale.

Rolul canalelor renale selective în reglarea transportului de K

Transportul celular al potasiului la nivel renal presupune corelarea activității ATP-azei (care duce la captarea lui intracelulară) cu căile pasive de pierdere de potasiu. Căile pasive sunt canalele de potasiu, care au conductivitate selectivă pentru acești ioni, aflându-se sub controlul ATP-azei Na^+/K^+.

1. Canalele potasiu-selective din celulele epiteliale sunt canale rapide, care transportă potasiu unidirecțional și participă la procesul de menținere a volumului celular sau a conținutului electrolitic celular. Canalele de potasiu care sunt conținute în aceleași membrane ca și ATP-aza H^+/K^+ sau ATP-aza Na^+/K^+ previn aportul continuu al potasiului la nivelul pompei respective, iar canalele de potasiu din membrana apicală mediază transportul secretor unidirecțional al potasiului.

2. Tubul proximal reabsoarbe potasiu prin căile paracelulare; nu joacă un rol important în reglarea secreției K. Lichidul este transportat printr-un gradient osmotic stabilit de ATP-aza Na^+/K^+ bazolaterală. Reciclarea potasiului la nivelul membranei bazolaterale este în concordanță cu necesitățile pompei Na^+/K^+.

Pompa Na^+/K^+ și canalele de potasiu sunt cuplate *via* ATP: când crește activitatea pompei pentru sodiu, raportul ATP/ADP (adenozin 5'-difosfat) scade, pe măsură ce ATP suplinește energia pompei. Raportul ATP/ADP scăzut activează canalele pentru potasiu, acesta ieșind din celulă sub un gradient electrochimic. În contrast, potasiul intracelular este conservat prin reducerea turnover-ului ATP-azei Na^+/K^+, deoarece creșterea ATP inhibă canalele pentru potasiu, iar acesta părăsește celula.

3. Ramul ascendent al ansei Henle, ca și tubul proximal, conține o pompă de sodiu bazolaterală și canale pentru potasiu, acestea permițând recircularea potasiului de-a lungul membranei apicale. Ramul ascendent al ansei Henle conține un cotransportor luminal $Na^+/K^+/2Cl^-$ care, alături de canalele apicale pentru sodiu, permite medierea secreției și a reabsorției potasiului. Deoarece potasiul se află într-un echilibru electrochimic, secreția sa va fi crescută prin deschiderea canalelor din membrana luminală și închiderea celor din membrana bazolaterală.

4. Tubul colector cortical este specializat în secreția de potasiu, care este modulată prin reglarea canalelor din membrana luminală și a celor din membrana bazolaterală. Mineralocorticoizii și vasopresina cresc conductanța apicală pentru potasiu, prin creșterea mesajului pe mai multe canale. Reglarea canalelor de potasiu din membrana bazolaterală a tubului colector cortical este dependentă de pH.

Majoritatea potasiului filtrat glomerular este reabsorbită în tubul proximal, în timp ce majoritatea potasiului excretat rezultă din secreția pentru porțiunile distale ale nefronului.

Factorii care reglează excreția potasiului

Sistemul de feedback potasiu-aldosteron

a. Ingestia de potasiu crește kalemia, care stimulează secreția de aldosteron din cortexul adrenal. Ulterior, aldosteronul acționează la nivel renal pentru creșterea ratei de excreție a potasiului, readucând kalemia la valori normale.

Celulele țintă asupra cărora acționează aldosteronul sunt cele principale din porțiunea terminală a tubului distal și a tubului colector cortical.

b. În cazul reducerii potasiului din dietă, scade secreția distală – prin două mecanisme:

- un răspuns acut, care apare în primele 24 de ore ale restricției potasice și se caracterizează prin reducerea nivelului de mineralocorticoizi.
- un răspuns la 72 de ore, caracterizat prin faptul că nu mai scade nivelul plasmatic al mineralocorticoizilor, dar continuă să fie stimulată conservarea K.

În timp ce răspunsul acut la depleția potasică depinde de scăderea secreției sale, care este dependentă de aldosteron, răspunsul cronic este independent de aldosteron.

pH-ul plasmatic

Acidoza metabolică sau respiratorie reduce excreția potasiului și crește kalemia, în timp ce, în condițiile prezenței alcalozei, se produc creșterea excreției potasiului și reducerea concentrației sale plasmatice.

Reducerea pH-ului plasmatic scade capacitatea tubului distal de a secreta potasiu, prin efectul inhibitor celular al acidozei asupra captării active a potasiului de la nivel bazolateral și prin reducerea permeabilității apicale pentru potasiu. Prin scăderea potasiului intracelular în tubul distal și reducerea permeabilității apicale pentru acest ion, crește secreția potasiului din celule spre lumen.

Expansiunea volemică – creșterea ratei fluxului urinar

Un important stimul al secreției potasiului este rata fluxului la nivelul tubului distal și al tubului colector. Rata secreției sale crește, pe măsură ce la acest nivel ajunge un flux mai mare; de aici, kaliureza frecventă după încărcarea salină, kaliureză răspunzătoare de creșterea excreției potasiului care apare după intervențiile ce urmăresc scăderea reabsorbției lichidiene la nivelul sediilor de secreție potasică. Substanțele care cresc fluxul urinar, ca anumiți ioni neabsorbabili (fosfați, sulfați și bicarbonat, alcaloza metabolică și zaharurile puțin reabsorbabile, ca manitolul), au un puternic efect kaliuretic. Kaliureza care apare la administrarea mai multor diuretice este legată tot de creșterea ratei fluxului distal. Furosemidul, bumetanida și tiazidicele cresc excreția potasiului prin stimularea secreției acestuia, realizată prin creșterea fluxului în tubul distal și cel colector cortical.

Hormonul antidiuretic

ADH (vasopresina) crește permeabilitatea pentru apă și reduce rata fluxului urinar. Deoarece ADH scade volemia, la valori plasmatice reduse ale ADH, kaliureza are valori joase. Reducerea fluxului tubular distal și colector cortical de către ADH crește concentrația ionilor de sodiu în lichidul tubular, ceea ce va facilita secreția potasiului. ADH crește direct secreția de potasiu în tubul distal și cel colector cortical, prin activarea canalelor apicale ale acestora.

Mecanismele celulare ale transportului de potasiu

Tubul proximal

În tubii proximali are loc reabsorbția a 40-60% din K filtrat. Membrana bazolaterală conține ATP-aza Na^+/K^+ și canale transportoare pentru K. Aceste canale există și în membrana apicală. Concentrația de potasiu este menținută printr-un echilibru electrochimic de la nivelul celulelor membranare – bazolaterală și apicală – prin pompele bazolaterale Na^+/K^+. Potasiul din primele două treimi ale tubului proximal are aceleași valori cu cele plasmatice. Deoarece tubul proximal are un epiteliu fenestrat, o mare parte a lichidului tubular este reabsorbită izoosmotic, parțial prin căile paracelulare. Potasiul este antrenat în această reabsorbție și transportat pasiv la nivelul epiteliului tubular. Ionii de potasiu pot fi reabsorbiți și prin difuziune, mai ales în segmentul terminal al tubului proximal, unde există un potențial electric intraluminal pozitiv.

Ansa Henle

Prin mecanismul de reciclare a potasiului, acesta este concentrat în medulara interstițială, ceea ce creează forțe pasive, care favorizează intrarea potasiului în lumenul ramului descendent al ansei Henle prin căi paracelulare. Spre deosebire de tubul proximal, ramul anscendent al ansei Henle este aproape impermeabil pentru apă. Sodiul este transportat activ, din celulă în sânge, cu ajutorul pompei Na^+/K^+ din membrana bazolaterală și cotransportat ca $Na^+/K^+/2Cl^-$ în membrana apicală, din sânge spre celulă. Rezultatul este transportul net al NaCl și K^+, în timp ce apa diluează lichidul din lumen. O forță adițională pentru transportul de potasiu prin căile paracelulare este potențialul electric intraluminal pozitiv. La nivelul ansei Henle, se reabsoarbe 30-40% din K filtrat.

În membrana bazolaterală, potasiul este transportat activ din sânge în celulă prin pompa Na^+/K^+. Deoarece potasiul intracelular se află într-un echilibru electrochimic, el poate trece pasiv din celulă spre sânge, fie prin căile conductive, fie având drept cotransportor KCl. În membrana luminală, potasiul este transportat în celulă printr-un cotransportor neutru electric $Na^+/K^+/2Cl^-$ și este reciclat înapoi în lumen prin căile conductive din membrana apicală. Acest curent celulă-lumen al potasiului contribuie la menținerea potențialului luminal pozitiv.

Mineralocorticoizii reglează transportul de sodiu și potasiu, inducând o creștere adaptivă a activității ATP-azei Na^+/K^+ din membrana bazolaterală, situată în porțiunea medulară a ramului ascendent al ansei Henle.

Vasopresina activează atât canalele apicale pentru potasiu, cât și pompa Na^+/K^+ bazolaterală. Acțiunea vasopresinei asupra canalelor apicale pentru potasiu accelerează reciclarea acestuia și asigură adăugarea de potasiu cotransportului luminal $Na^+/K^+/2Cl$.

Furosemidul, butametanida și alte diuretice de ansă acționează la nivelul ramului ascendent al ansei Henle, inhibând reabsorbția sodiului, potasiului și a clorului.

Nefronul distal

a. Celulele principale și intercalate din ductul colector cortical

Tubul colector cortical este format din două tipuri celulare distincte: celulele principale, implicate în absorbția sodiului și secreția potasiului,

și celulele intercalate, cu rol în transportul ionilor de hidrogen și al bicarbonatului. Sodiul este transportat activ din celulă în sânge *via* pompa Na^+/K^+ din membrana bazolaterală. În membrana apicală, sodiul este reabsorbit pasiv din sânge în celulă, printr-un gradient electrochimic favorabil la nivelul canalelor de sodiu. Potasiul este transportat activ din sânge în celulă cu ajutorul pompei Na^+/K^+. Ajuns în celulă, potasiul poate recircula prin căile conductive din membrana bazolaterală sau poate fi secretat la nivelul canalelor selective pentru potasiu din membrana apicală. Deoarece căile conductive apicale pentru potasiu sunt mult mai mari decât cele din membrana bazolaterală, transportul acestuia, în aproape toate condițiile, are loc dinspre celulă spre lumen. Celulele principale secretă potasiu; permeabilitatea apicală pentru sodiu și gradientul de sodiu, orientat de lumen spre celulă, depolarizează membrana și, astfel, generează forțe favorabile care facilitează mișcarea potasiului spre lumen.

b. Mecanismul de acțiune a hormonilor mineralocorticoizi

Aldosteronul stimulează transportul sodiului și a potasiului, prin creșterea numărului de pompe Na^+/K^+ în membrana bazolaterală. Pompa Na^+/K^+ a membranei bazolaterale transportă $3Na^+$ din celulă în sânge și $2K^+$ din sânge în celulă; va rezulta o încărcătură pozitivă la nivelul membranei bazolaterale, fapt ce conferă proprietăți „electrogenice" transportului. Aceasta determină negativitatea relativă a interiorului celulei față de sânge; mărimea potențialului electronegativ intracelular este determinată de activitatea pompei din membrana bazolaterală.

Acțiunea mineralocorticoizilor asupra transportului de potasiu în ductul colector are loc în două faze:

– inițial, după intrarea în celulă, aldosteronul induce sinteza de noi proteine cu acțiune specifică atât pe pompa bazolaterală, cât și pe cea apicală: creșterea permeabilității pentru Na a membranei apicale, creșterea intrării Na în celulă, stimularea pompei bazolaterale; în același timp, o altă proteină activează pompa Na^--K din membrana bazolaterală și canalele de K din membrana apicală.

– tardiv, după 24 de ore, are loc o stimulare mult mai puternică și mai prelungită a pompei bazolaterale Na^--K; aceasta coincide cu creșterea activității și a suprafeței de acțiune a ATP-azei din membrana bazolaterală.

Specificitatea țesuturilor-țintă ale mineralocorticoizilor depinde de 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază, care este situată în același loc cu segmentele aldosteron sensibile ale nefronului; această enzimă convertește cortizolul și corticosteronul în metaboliți cu afinitate foarte slabă pe receptorii mineralocorticoizilor, ceea ce permite aldosteronului să se lege eficient de receptorii mineralocorticoizilor, chiar dacă nivelul lui plasmatic este de circa două ori mai mic decât al cortizolului și corticosteronului. Inhibiția enzimei poate duce la un exces aparent de mineralocorticoizi, deoarece glucocorticoizii nu mai pot fi opriți să se lege de receptorii mineralocorticoizilor.

În concluzie – efectele mineralocorticoizilor asupra ductului colector sunt următoarele:

– crește permeabilitatea apicală pentru Na;

– crește activitatea pompei bazolaterale o dată cu creșterea concentrației celulare a K;

– iese K prin membrana apicală la o rată mai mare decât cea cu care este pompat în celulă, prin schimb Na^+-K^+.

c. Secreția K la nivelul ductului colector cortical

Poate fi stimulată și de către factori independenți de mineralocorticoizi:

– dieta foarte bogată în K duce la creșterea excreției de K doar cu o creștere modestă a K seric; mecanisme: creșterea activității ATP-azei Na^--K în membrana bazolaterală, creșterea conductanței pentru Na și pentru K – în membrana apicală;

– glucocorticoizii cresc secreția K în nefronul distal, prin creșterea ratei fluxului la nivel distal, secundar creșterii RFG, și a excreției de apă.

Controlul extrarenal al potasiului (homeostazia internă a potasiului)

Generalități

Concentrația K intracelular o depășește cu mult pe cea a potasiului extracelular. Raportul K intracelular/K extracelular are un rol vital în procesele din celule, K^+ fiind foarte important în determinarea potențialului electric de-a lungul membranei plasmatice.

O persoană de 70 kg conține în organism aproximativ 3600 mEq K^+:

– 98% intracelular (150 mEq/1) – majoritatea în mușchi;

– 2% extracelular (70 mEq) la o concentrație de 3,5-5 mEq/l; 1/4 este conținut în plasmă (17 mEq).

Acest gradient potasic este menținut prin ATP-aza Na^+-K^+ situată în membrana celulară. Gradientul transcelular al K^+ este influențat de mai mulți factori:

– factor efect pe potasiu;
– insulina crește influxul;
– beta-catecolaminele cresc influxul;
– alfa-catecolaminele scad influxul;
– PTH scade influxul;
– acidoza scade influxul;
– alcaloza crește influxul;
– IRC crește influxul;
– medicamente;
– hiperosmolaritatea crește efluxul.

Datorită concentrației mari a K^+ intracelular, modificările K^+ total al organismului duc la modificări relativ mici ale K^+ intracelular. În contrast, concentrația K^+ extracelular se modifică în limite mari, între 2 și 9 mEq/l. Potențialul membranar depinde de K^+ extracelular.

Insulina

Stimulează influxul K^+ (și efluxul Na^+) în mușchii scheletici, ficat, adipocite și alte celule – chiar în absența transportului glucozei; după legarea de receptorul specific, accelerează transportul cationilor monovalenți, stimulând ATP-aza Na^+/K^+ printr-un mecanism dependent de cAMP (procesul este blocat de ouabaină care inhibă ATP-aza Na^+/K^+).

Infuzia de insulină crește preluarea K^+, inițial în teritoriul splahnic, din cauza disponibilității hepatice mai mari (nivel sanguin portal crescut de insulină); după aproximativ o oră, acțiunea se manifestă și în țesuturile periferice. Mușchiul scheletic, rezervorul principal al K^+ în organism, reprezintă sediul principal al acțiunii insulinei.

Acțiunea hipopotasemică a insulinei este dependentă de doză.

Importanța insulinei în reglarea extrarenală a potasemiei este demonstrată când organismul este privat de insulină (la diabetici sau la nondiabeticii cu IRC apare hiperpotasemie).

În DZ insulinodependent, la hiperpotasemie concură mai mulți factori: hipoinsulinemia, hiperglicemia, acidoza, hipoaldosteronismul; chiar în cetoacidoza diabetică severă, caracterizată prin pierderi importante gastrointestinale și renale de K^+, K seric este normal sau crescut.

Încărcarea cu K stimulează în mod direct eliberarea insulinei din pancreas – la nondiabetici.

Catecolaminele

Acestea scad K^+ seric, dar nu prin kaliureză (pe care o reduce epinefrina administrată i.v.), ci prin creșterea influxului de K^+ în celule, mai ales în mușchii scheletici; efectul este independent de insulină sau aldosteron. Mecanismul de acțiune: stimularea sistemului nervos simpatic.

Epinefrina produce hipopotasemie, prin acțiune betareceptor adrenergici, în special a beta-2-receptorilor; hipopotasemia produsă de epinefrină poate fi prevenită prin propranolol și timolol (beta-blocante neselective), mai puțin prin metoprolol si atenolol (beta-1-blocante parțial selective) și mult prea puțin prin proctolol (beta-1-blocant specific). Salbutamolul și terbutalina (beta-2-agoniști) scad K^+ seric. Labetalolul (alfa și beta-blocant) crește K^+ seric.

Tabelul VIII: Medicamentele care influențează homeostazia extrarenală a potasiului

Medicament	Efect pe K^+ seric
– insulina	scade
– beta-agoniști neselectivi	
epinefrina	fără efect la doze uzuale
izoproterenol	
– beta-blocanți neselectivi	
propranolol	crește
timolol	crește
nadolol	crește
– beta-1-blocanți parțial selectivi	
metoprolol	creștere ușoară
atenolol	creștere ușoară
– beta-1-blocanți specifici	
proctolol	efect mic la doze uzuale
– beta-2-agoniști specifici	
albuterol	scade
terbutalina	scade
salbutamol	scade
–alfa și beta-blocanți	
labetalol	poate crește
– alfa-agoniști neselectivi	
fenilefrina	poate crește
dobutamina	scade
– bicarbonat de Na	scade
– succinilcolina	crește
– arginina HCl	crește
– glicozizi cardiaci (în doze toxice)	crește
– blocante de calciu	
diltiazem	scade
nifedipina	scade
verapamil	scade
– metoclopramid i.v.	scade
– teofilina (toxic)	poate scădea
– manitol	crește
– chimioterapice	crește

Stimularea beta-2-receptorilor crește influxul K^+, prin stimularea ATP-azei Na^+/K^+ (mecanism intermediar – stimularea adenilciclazei, cu creșterea producției de cAMP).

Influxul intracelular de K crește, iar K^+ seric scade la creșteri modeste ale epinefrinei serice:

infarct miocardic acut, intervenţii chirurgicale, exerciţiu fizic intens (hiperpotasemia ce se dezvoltă în cursul efortului fizic intens este reglată de creşterea epinefrinei serice; stimularea betaadrenergică protejează împotriva hiperpotasemiei extreme în timpul unui efort fizic intens). În infarctul miocardic acut, hipopotasemia indusă de creşterea nivelului catecolaminelor se însoţită de un risc crescut de aritmii ventriculare maligne (fibrilaţie ventriculară, tahicardie ventriculară); administrarea de beta-blocante protejează împotriva aritmiilor.

Alte boli în care apare secreţia excesivă de catecolamine, asociată cu hipopotasemie sunt traumatismele cerebrale severe, delirium tremens şi AVC.

Hipopotasemia poate complica tratamentul cu beta-2-agonişti al bronhospasmului; la astmatici, atât aminofilina, cât şi medicamentele betaadrenergice produc hipopotasemie; miofilinul creşte acţiunea betaadrenergică a adrenalinei endogene; hipopotasemia (semn comun în intoxicaţiile cu teofilină) produce modificări ECG tipice.

Tratamentul cronic cu betablocante e însoţit de o creştere cu 10-15% a K^+ seric. La pacienţii cu risc de hiperpotasemie (DZ, hipoaldosteronism, IRC) sunt de preferat beta-1-blocantele cardioselective celor neselective.

Dintre catecolaminele sintetice, dobutamina are efectul cel mai puternic de reducere a K^+ seric (dobutamina este beta-1, beta-2-agonist); hipopotasemia indusă de dobutamină poate agrava aritmiile ventriculare.

În tratamentul hiperpotasemiei se pot utiliza betaagonişti, în special în paralizia periodică, în care episoadele de slăbiciune musculară se asociază cu eliberarea unei cantităţi mari de K din muşchii scheletici.

La pacienţii cu IRC şi hiperpotasemie severă, se poate folosi ca tratament adjuvant albuterolul, sub formă de inhalaţii.

Fenilefrina (alfaagonist pur) administrată i.v. creşte potasiul seric, prin scăderea influxului de K în muşchi; administrarea de alfablocante (fentolamina) blochează acest efect. Creşterea K seric în timpul efortului fizic intens este redusă prin alfablocadă.

Alterarea activităţii adrenergice apare în hipertiroidism. Hormonii tiroidieni cresc activitatea ATP-azei Na^+/K^+ în multe ţesuturi şi, astfel, cresc influxul K. În tireotoxicoză apare frecvent hipopotasemie, iar în hipotiroidism – hiperpotasemie.

Aldosteronul

Acţiunea asupra homeostaziei potasiului se produce în principal prin kaliureză. Nu s-a evidenţiat o modificare importantă a K^+ seric datorată acţiunii mineralocorticoizilor asupra celorlalte organe deşi, experimental, ar stimula influxul intracelular de K. Creşterea K^+ seric intensifică secreţia de aldosteron, ceea ce determină creşterea kaliurezei.

Parathormonul

Efectul asupra homeostaziei K se exercită indirect, prin efectul asupra Ca intracelular. Creşterea concentraţiei acestuia determină intensificarea efluxului de K prin creşterea permeabilităţii membranei pentru K, având ca efect hiperpotasemia. Paratiroidectomia îmbunătăţeşte toleranţa la K în IRC.

Echilibrul acidobazic

a) Generic: acidoza metabolică produce hiperkalemie, iar alcaloza metabolică predispune la hipokaliemie; mecanisme: creşterea efluxului potasiului (în acidoză) şi invers – în alcaloză.

b) Clinic, există o corelaţie slabă între pH-ul sanguin şi K seric; acidoza respiratorie are efect slab asupra K seric. Dintre acidozele metabolice, efectul H^+ asupra K^+ depinde parţial de anionii crescuţi în sânge: creşterea acizilor organici (acid acetic, acid lactic, acid beta-hidroxibutiric) produce modificări mai mici ale potasemiei decât creşterea acizilor minerali (de exemplu, HCl).

Exemple clinice:

– în DZ decompensat, deficienţa de insulină, combinată cu acidoza metabolică, contribuie la hiperpotasemie;

– în acidoza lactică, depleţia de volum şi azotemia prerenală participă la hiperpotasemie, dar în acidoza lactică apărută după convulsii generalizate, K seric nu este crescut;

– în cetoacidoza alcoolică, K seric este de obicei normal, probabil datorită efectului hipokaliemic al stimulării simpatoadrenergice.

c) Raportul dintre creşterea K seric şi scăderea pH-ului sanguin.

Aproximativ 1/2 din capacitatea tampon a H^+ din organism este asigurată de proteinele intracelulare (încărcătură electrică negativă) tamponate de K^+ intracelular; când se produce o încărcare acidă a organismului, are loc tamponarea acesteia de către proteinele intracelulare, cu ieşirea K din celulă; ca urmare, cantitatea de acizi tamponaţi este cea care influenţează ieşirea K mai mult decât pH-ul arterial. Aceasta explică de ce, clinic, se consideră că bicarbonatul extracelular are un efect mai important asupra K seric decât pH-ul arterial: când se administrează acizi i.v., bicarbonatul seric scade, în timp ce pH-ul arterial este menţinut constant, iar K seric creşte. Gradul hiperpotasemiei în timpul acidozei cronice depinde şi de excreţia renală de K.

Alcaloza metabolică şi cea respiratorie determină hipopotasemie; alcaloza hipocapnică severă

cu hipopotasemie marcată este observată la pacienţii hiperventilaţi; la aceştia, riscul de aritmii cardiace este crescut.

Insuficienţa renală

În IRC, depăşirea mecanismelor adaptative renale de reglare a potasemiei este urmată de activarea mecanismelor compensatorii extrarenale. Mai mulţi factori contribuie la dereglarea homeostaziei potasiului:

– scăderea activităţii ATP-azei Na^+/K^+, ceea ce determină scăderea influxului de K în muşchi (mecanism: inhibiţie directă sau scăderea sintezei situsurilor pompei);
– HPTH scade secreţia K stimulată de insulină;
– la dializaţii cronic, răspunsul hiperkalemic la stimularea alfa-adrenergică este exagerat; efectul de scădere a K seric de către epinefrină este blocat, dar răspunsul hipokaliemic la stimularea beta-2-agonistă se păstrează;
– acidoza metabolică.

Scăderea influxului K nu se datorează creşterii K intracelular, întrucât atât K total al organismului, cât şi K intracelular sunt normale sau scăzute în IRC. Supresia activităţii pompei Na^+/K^+ ATP-azice explică scăderea K celular din muşchii scheletici şi diminuarea efluxului Na din eritrocite. Dializa nu îmbunătăţeşte influxul alterat al K.

Balanţa externă a potasiului

IRC este singura afecţiune în care coexistă alterări independente ale homeostaziei interne şi externe a K. La pacienţii cu depleţie de potasiu secundară unei cetoacidoze diabetice sau unor vărsături severe, scăderea concentraţiei K celular poate afecta balanţa internă a K: depleţia severă de K scade activitatea pompei celulare ATP-aza Na^+/K^+. Depleţia de potasiu produce iniţial scăderea rapidă cu 25% a K seric, dar K total al organismului scade doar cu 5-10% (scăderea K extracelular este mai mare decât a K intracelular); scăderea K extracelular hiperpolarizează celulele. În continuare, când depleţia de K este mult mai severă, scăderea K intracelular este mai mare decât cea a K extracelular; în plus, în depleţia de K, reintrarea potasiului în muşchii scheletici este alterată, contribuind la pierderea de K. Celulele tind să se depolarizeze şi apar simptomele de slăbiciune musculară şi paralizie. Când se administrează K, creşterea se produce iniţial mai mult intracelular şi mai putin seric; pe măsură ce K total al organismului creşte, rata intrării K în celule scade şi rămâne mai mult K extracelular, aşa încât poate exista riscul de hiperpotasemie. Nivelul K seric este un indice imprecis pentru estimarea terapiei, dar util în faza tardivă a tratării hiperpotasemiei.

Medicamentele

Riscul de hiperpotasemie – când se administrează diuretice antialdosteronice asociate cu suplimente de K – este mic, exceptând bolnavii cu risc de hiperkalemie.

Succinilcolina, depolarizant muscular, poate produce o creştere mică şi tranzitorie a K seric, prin creşterea efluxului K din muşchii depolarizaţi.

Arginina HCl, administrată i.v. pentru corecţia alcalozei metabolice, poate produce acidoza hiperpotasemică. Creşterea K nu este mare la pacienţii normali, dar poate fi semnificativă în IRC (unde excreţia K este scăzută) sau la hepatici (la care metabolizarea argininei este afectată).

Glicozizii tonicardiaci (în doze toxice) pot produce hiperpotasemie, prin blocarea pompei Na^+/K^+.

AINS produc hiperpotasemie, prin efectul antikaliuretic.

Litiul poate înlocui K intracelular din eritrocite şi muşchii scheletici, dar produce hiperpotasemie (numai în doze toxice).

Blocantele de calciu scad K seric, ca urmare a diminuării efluxului K prin canalele potasice dependente de calciu.

Metoclopramidul, blocant dopaminergic, scade uşor K seric când este administrat i.v. (nu şi când este administrat per os).

Alţi factori

Hiperosmolaritatea creşte ieşirea K din celulă prin scăderea volumului intracelular. Creşterea tonicităţii cu 10 mOsm/kg în timpul episoadelor hiperglicemice duce la o creştere a K seric intracelular cu 0,5 mEq/l.

Importanţa clinică:

– la diabeticii decompensaţi, osmolaritatea plasmatică poate creşte cu 40-50 mOsm/kg în timpul episoadelor hiperglicemice;
– la pacienţii trataţi cu doze mari de manitol, pentru edem cerebral sau pentru prevenirea IRA.

Necroza celulară masivă duce la eliberarea de K în circulaţie şi poate produce hiperpotasemie la cei la care excreţia renală a K este alterată.

În traumatismele musculare severe, se asociază frecvent rabdomioliza şi IRA.

Distrucţia musculară importantă cu hiperpotasemie (chiar în absenţa IRA) poate apărea şi în diferite stări catabolice: sepsis, arsuri, intervenţii chirurgicale mari, în timpul tratamentului chimioterapic cu distrugerea accelerată a unor tumori leucemice.

În stările de hemoliză acută, tromboze venoase profunde şi cancere metastatice, poate apărea hiperpotasemie tranzitorie.

Hipokaliemia și hiperkalemia

Generalități

Potasiul este un ion predominant intracelular (valoarea normală = 150 mEq/l).

K total al organismului reprezintă 58 mEq/kg la bărbați și 45 mEq/kg la femei. K total al organismului scade o dată cu vârsta, din cauza scăderii raportului mușchi/grăsime (este cu 20% mai mic la vârstnici). Termenul de depleție (deficiență) de K se referă la o pierdere de potasiu care determină scăderea K intracelular. Scăderea K total al organismului, în paralel cu scăderea masei musculare, fără modificarea nivelului K intracelular, nu reprezintă o depleție de K.

K seric normal variază între 3,5 și 5 mEq/l; hipokaliemie – scăderea sub 3,5 mEq/l; hiperkalemie – creșterea peste 5 mEq/l.

Depleția pură de K e însoțită și de scăderea K seric, existând o corelație între mărimea deficitului de K și scăderea K seric: orice deficit de 350 mEq din K total al organismului e însoțit de scăderea cu aproximativ 1 mEq/l a K seric. Și relația inversă este valabilă: orice creștere a K total al organismului cu 200 mEq duce la creșterea K seric cu 1 mEq/l.

Ingestia zilnică de K, într-o dietă normală, este de 20-700 mEq/zi. Balanța K este menținută de rinichi, care excretă 99% din K ingerat și își modifică rata de excreție în funcție de cantitatea de K ingerată.

Hipokaliemia

Clinic

Hipokaliemia rezultă din alterarea distribuției transcelulare a K și/sau din depleția de K. Simptomatologia hipokaliemiei rezultă din scăderea raportului K intracelular/K extracelular, care modifică polarizarea membranei, ceea ce duce la modificarea funcției țesuturilor excitabile (nervi, mușchi); pierderea a mai mult de 10% din potasiul total este întotdeauna simptomatică.

a. Hipokaliemia ușoară (3-3,5 mEq/l), cu un deficit de K între 150 și 350 mEq, evoluează cu: oboseală, crampe musculare, rar mialgii; la pacienții tratați cu tonicardiace, există risc de aritmii ventriculare (în special, la cei cu infarct miocardic acut); din cauza faptului că scade eliberarea insulinei, poate apărea o ușoară intoleranță la glucoză.

b. Depleția moderată (K seric între 2,5 și 3 mEq/l), cu un deficit de 350-550 mEq, se manifestă prin:

– hipoaldosteronism, hiperreninemie, hipoinsulinemie;

– rabdomioliză – cauzată, în parte, de absența vasodilatației induse de efort;

– constipație, prin scăderea motilității gastrointestinale;

– poliurie și polidipsie, prin scăderea capacității de concentrare urinară;

– la cei cu boli hepatice preexistente, poate apărea encefalopatie, prin creșterea producției renale de NH_3;

– modificări ECG tipice: aplatizarea undei T, subdenivelarea segmentului ST, apariția de unde U.

c. Depleția severă de K (K seric ‹ 2,5 mEq/l), cu un deficit de K › 550 mEq, se poate manifesta prin:

– ileus;

– risc de paralizie musculară cu insuficiență respiratorie fatală;

– alcaloză metabolică, pierdere renală de Cl.

Depleția cronică și severă de K poate conduce la nefrita interstițială ce poate evolua, rar, către IRC.

Nefropatia hipokaliemică

Termen folosit pentru tulburările structurale și funcționale asociate depleției de K.

Modificări structurale

Primele modificări apar la nivelul TCP:

– vacuolizarea celulelor epiteliale tubulare (celulele au aspect spumos);

– vacuolele pot apărea și extracelular (între celulele adiacente) dar până la granița joncțiunilor intercelulare. Modificările vacuolare sunt reversibile, prin tratarea depleției de K;

– când depleția este severă și prelungită, apar cicatrice interstițiale, infiltrare interstițială cu limfocite, atrofie tubulară, chisturi renale.

Modificări funcționale

Depleția de K produce vasoconstricție renală cu scăderea FPR (mediată prin PG vasoconstrictoare și creșterea nivelului AGT II) și a RFG. Depleția cronică de K produce leziuni interstițiale, cu scăderea permanentă a RFG și evoluție spre IRC.

– scăderea excreției renale a K la mai puțin de 10 mEq/zi, prin diminuarea secreției de K^+; creșterea reabsorbției K în nefronii distali, secundară creșterii activității ATP-azei H^+/K^+ și a ATP-azei Na^+/K^+;

– retenție de Na cu hipervolemie;

– scăderea reabsorbției Cl în ramul ascendent al ansei Henle și în nefronul distal;

– alcaloză metabolică prin scăderea RFG, creșterea reabsorbției bicarbonatului în TCP, creșterea secreției de H^+ în TC prin creșterea activității ATP-azei K^+/H^+, creșterea producției renale de NH_3;

– creşterea producţiei renale de HNH_3, secundară scăderii pH-ului intracelular în epiteliul TCP, şi scăderea activităţii glutaminazei fosfat-dependentă, deci pH urinar crescut;
– scăderea capacităţii de concentrare urinară duce la poliurie, prin scăderea tonicităţii medularei, rezultată din: scăderea transportului Cl în ramul ascendent al ansei Henle; scăderea filtratului în ansa Henle; creşterea fluxului sanguin în medulară; o combinaţie a mecanismelor menţionate;
– defect al transportului apei în ductele colectoare;
– scăderea cAMP;
– creşterea PG, ceea ce scade efectul ADH.

3. Hipokaliemia fără depleţie de potasiu

Este tranzitorie şi secundară factorilor care cresc influxul K în celulă; de regulă, nu necesită tratament specific.

În tabelul IX sunt prezentate cauzele şi mecanismele hipokaliemiei fără depleţie de K (redistribuţia transcelulară).

Tabelul IX: Cauze şi mecanisme ale hipokalemiei fără depleţie de K (redistribuţie transcelulară)

Cauze	Mecanisme
– alcaloza	– stimularea pompei Na^+/K^+
– bicarbonat plasmatic crescut	– stimularea pompei Na^+/K^+
– exces de insulină	– stimularea pompei Na^+/K^+
– agonisti beta-adrenergici	– stimulare cAMP-dependentă a pompei Na^+/K^+
– boli acute (IMA, delirium tremens)	– stimularea catecolamin-dependentă a pompei Na^+/K^+
– intoxicaţie cu bariu	– blocarea canalelor de K^+
– intoxicatie cu toluen	– ?
– intoxicatie cu teofilina	– stimularea pompei Na^+/K^+ prin catecolamine, insulină sau cAMP
– paralizia periodica hipokaliemică	– ?
– blocante ale canalelor de calciu	– inhibitia canalelor de KCa-dependente

Paralizia periodică hipokaliemică este o afecţiune ereditară, cu transmitere autosomal dominantă. Se caracterizează prin atacuri recurente de paralizie flască asociate cu scăderea K seric, de obicei sub 3 mEq/l. Patogeneză necunoscută; crizele pot fi tratate şi prevenite prin administrarea de acetazolamidă.

În tireotoxicoză pot apărea atacuri de paralizie periodică; acestea se remit sub terapie cu betablocante.

Hipokaliemia cu depleţie de potasiu

Cauze

(1) Cauzele extrarenale de hipokaliemie şi depleţie de K

Induc scăderea excreţiei urinare a K sub 20 mEq/zi; raportul K urinar/creatinina urinară este sub 20 mEq/g; excreţia fracţională a K ‹ 6%.

• Restricţia potasică severă în dietă produce rar depleţie de K (la vârstnici malnutriţi sau la tineri cu anorexie, care abuzează de laxative sau au vărsături). În proliferarea celulară intensă (de exemplu, tratamentul anemiei megaloblastice sau feriprive) aportul de K prin dietă poate fi insuficient şi este necesară suplimentarea cu K.

• Efortul fizic mare, la temperatură ridicată, produce pierdere de K prin hipersudoraţie; depleţia de K predispune la rabdomioliză şi hipertermie malignă la aceşti indivizi.

• Cea mai frecventă cauză – pierderile gastrointestinale:
– diaree, ce se asociază cu acidoză metabolică hipercloremică şi depleţie de K;
– rar, diaree secretorie (hipersecreţie de gastrină sau histaminmediată), asociată cu pierderi crescute de Cl şi alcaloză metabolică;
– adenom vilos al rectului, ce secretă cantităţi crescute de K;
– abuz cronic de laxative.

• Pierderea de K apare şi după ureterosigmoidostomie

(2) Cauzele renale de hipokaliemie şi depleţie de K

• Afecţiuni asociate cu acidoza metabolică:
– acidoza tubulară distală (tip I);
– acidoza tubulară proximală (tip II) (ATR).

În ATR distală, depleţia de K este rezultatul hiperaldosteronismului şi al concentraţiei crescute de Na la nivelul TCD-secundară scăderii reabsorbţiei Na la nivelul TCP (din cauza acidozei).

Administrarea de inhibitori de anhidrază carbonică, prin ATR proximală şi distală, produce depleţie de K.

În cetoacidoza diabetică, depleţia de K este secundară efectului diuretic osmotic al glicozuriei şi ratei crescute de excreţie a cetoanionilor; K seric poate fi iniţial normal, ca urmare a deficienţei de insulină, a acidozei şi redistribuţiei K din sectorul intra- în cel extracelular. După începerea tratamentului cu insulină, se produce o scădere importantă a K seric şi este necesară o terapie cu K.

• Afecţiuni cu pH normal sau cu alcaloză metabolică

Există două categorii de bolnavi: normo– şi hipertensivi.

(a) Hipertensivii cu alcaloză metabolică au volum extracelular crescut și clor urinar >10 mEq/zi.

Hiperaldosteronismul primar (adenom/hiperplazie/carcinom suprarenal).

Kaliureza excesivă e cauzată de creșterea aportului de Na și apă în nefronul distal, la nivelul căruia acționează mineralocorticoizii în exces; aceștia din urmă cresc secreția de K.

Biologic: hiperkalemie, alcaloză metabolică, aldosteron seric crescut, activitatea reninei plasmatice (ARP) scăzută. În depleția severă de K, aldosteronul seric poate să nu fie crescut (datorită faptului că scade producția de aldosteron secundară depleției de K).

Diagnostic pozitiv: aldosteronemia nu scade după administrarea de ser fiziologic i.v. (2 l în 4 ore) sau după fludrocortizon (2 mg de 2 ori/zi x 3 zile). La persoanele normale sau la pacienții cu alte cauze de HTA, aldosteronul seric scade sub 4 mg/dl. La bolnavii cu adenom suprarenal, CT, cateterizarea venei suprarenale și RMN se pot folosi pentru diagnostic. Tratamentul este chirurgical.

La cei cu hiperplazie de glandă suprarenală: tratament cu antialdosteronice (spironolactonă).

Hiperaldosteronismul tratabil cu glucocorticoizi (boală congenitală, cu transmitere autosomal dominantă) e diagnosticat prin test pozitiv de supresie la dexametazonă și prin excreția urinară crescută de metaboliți 18-OH și 18-oxicortizol. Acești pacienți dezvoltă hipokaliemie severă după administrarea dediuretice tiazidice.

Tratament: doze mici de dexametazonă.

Hiperaldosteronismul secundar (stenoză de arteră renală, HTA malignă, vasculite etc.) nu evoluează întotdeauna cu alcaloză metabolică, nici cu depleție de K.

În sindroamele hidropigene, scăderea concentrației tubulare a Na și a apei în nefronul distal contrabalansează stimularea secreției K de către aldosteronul în exces.

Hemangiopericitomul (sindromul Robertson-Kihara) este o tumoare rară, benignă a aparatului juxtaglomerular, care secretă renină, producând hiperaldosteronism secundar: ARP este crescută, la fel ca și aldosteronul plasmatic; arteriograma renală evidențiază tumora.

Diferențierea hiperaldosteronismului primar de cel secundar se face prin dozarea aldosteronului plasmatic și a ARP; aldosteronul plasmatic este crescut în ambele afecțiuni; ARP este scăzută în hiperaldosteronismul primar și crescută în cel secundar. Alte afecțiuni cu exces de mineralocorticoizi sunt însoțite atât de scăderea ARP, cât și a aldosteronului plasmatic.

Sindromul de „exces aparent de mineralocorticoizi" este o afecțiune congenitală, caracterizată prin scăderea activității enzimei 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază (11-beta-OHSD), ceea ce diminuează conversia cortizolului în cortizon – la nivel renal – rezultând un exces de cortizol, ce se leagă de receptorii mineralocorticoizilor. Carbenoxolona, inhibitor exogen al 11-beta-OHSD, produce un exces aparent de mineralocorticoizi.

Administrarea excesivă de mineralocorticoizi, glucocorticoizi sau preparate topice ori intranazale, de 9-alfa-fluor prednisolon, poate produce un sindrom de exces de mineralocorticoizi.

Producția excesivă de deoxicorticosteron (DOC) apare în sindroamele adrenogenitale, din cauza deficienței de 17-alfa-hidroxilază sau 11-beta-hidroxilază. Tratamentul cu dexametazonă corectează excesul de mineralocorticoizi.

Sindromul Liddle este o cauză rară de hipokaliemie: reabsorbția crescută de Na în TCD produce hipervolemie, cu creșterea ARP, scăderea aldosteronului plasmatic, HTA. Pierderea renală crescută de K apare din cauza unei creșteri a reabsorbției distale a Na și duce la alcaloză hipokaliemică.

Tratament: triamteren sau amilorid (nu spironolactonă). La acești bolnavi există și o tulburare a influxului Na în eritrocite.

Sindromul Cushing, caracterizat prin niveluri crescute de glucocorticoizi, evoluează cu HTA și hipokaliemie (30%); incidența hipokaliemiei este mai mare la cei cu sindrom Cushing secundar secreției ectopice de ACTH; pierderea de K prin urină este secundară creșterii RFG și aportului de apă la nivelul glomerulului distal.

(b) Normotensivii cu alcaloză metabolică trebuie diferențiați de cei cu acidoză metabolică (vezi tabelul X).

Tabelul X: Cauze și mecanisme ale hipokalemiei fătră depleție de K (redistribuție transcelulară)

Segment nefronal	Reglare nervoasă	Reglare extrarenală	Reglare intrarenală
Glomerul (RFG)	arteriole aferente și eferente	AGT II FNA	feedback tubulo-glomerular NO, PG
Tubul proximal	creșterea reabsorbției Na	AGT II FNA	PG factori fizici balanța glomerulotubulară
Ansa Henle	efect slab	vasopresina	PG
Tubul distal	-	aldosteron	PG
Duct colector		FNA	kinine

Sindromul depleției de clor apare, de obicei, în pierderile de clor la nivel gastrointestinal (aspirație gastrică, vărsături) sau renal (tratament cu tiazidice sau diuretice de ansă) ori, mai rar, în stările posthipercapnice sau după diaree. Depleția de clor duce la alcaloza metabolică hipokaliemică. Caracteristici: conservarea clorului la nivel renal (Cl urinar < 10 mEq/zi), cu excepția pacienților ce prezintă depleție de clor, secundară administrării de diuretice, și clor crescut în urină în timp ce iau diuretice. Depleția de K este secundară mai multor mecanisme:

– administrarea de diuretice și creșterea aldosteronului;
– alcaloza;
– hipocloremia stimulează direct secreția K la nivelul TCD.

Depleția de K poate fi corectată numai prin administrarea asociată de K și Cl sau de diuretice care conservă K.

Hipokaliemia indusă de diuretice

Diureticele nu produc hipokaliemie severă; scăderea K seric sub 3 mEq/l apare foarte rar (la mai puțin de 5% dintre pacienți) și trebuie să atragă atenția asupra existenței unei a doua cauze a depleției de K. Deficitul de după administrarea dozelor standard de diuretice atinge maximum 200 mEq. Corecția este riscantă, din cauza posibilei hiperkalemii, dar este obligatorie la:

– toți bolnavii cu K seric < 3 mEq/l;
– digitalizați;
– pacienții cu risc de comă hepatică;
– pacienții cu insuficiență cardiacă, prezentând risc crescut de a dezvolta aritmii induse de hipokaliemie;
– pacienții ce dezvoltă intoleranță la glucoză, ca urmare a terapiei diuretice;
– pacienții ce prezintă simptome de hipokaliemie.

Tratament: KCl 40-60 mEq/zi sau diuretice economisitoare de K (triamteren, amilorid).

Sindromul Bartter este caracterizat prin:

– ARP crescută, hiperaldosteronism, hiperplazia aparatului juxtaglomerular;
– TA normală;
– rezistență la efectul presor al AGT II și al norepinefrinei;
– creșterea excreției urinare de PG, kalikreină, catecolamine;
– defect de agregare plachetară.

Boala se manifestă încă din copilărie, cu tulburări de creștere; apare din cauza deficitului de reabsorbție a Cl și/sau a secreției de K (una o determină pe cealaltă).

Elementele de diagnostic: alcaloză metabolică hipokaliemică, TA normală, pierdere renală de K, excreție urinară crescută de Cl.

Diagnosticul diferențial se face cu:

– abuz de diuretice;
– abuz de laxative (nu prezintă pierdere renală de K);
– vărsături incoercibile (au Cl urinar scăzut).

Tratament: suplimentare p.o. de KCl, asociată cu diuretice economisitoare de K ± inhibitoare de PG-sintetază.

Altele:

– depleția de Mg e însoțită de o depleție de K;
– dozele mari de penicilină i.v. (sau/și derivați ai acesteia) produc pierderi de K, pentru că se excretă în urină ca anioni;
– aminoglicozidele și Cisplatinium cresc kaliureza printr-un efect toxic direct asupra tubilor renali;
– leucemia acută e însoțită de hipokaliemie (25% dintre cazuri) prin proliferare celulară rapidă și citoliză secundară tratamentului cu citostatice.

Hipokaliemia indusă de medicamente

a. Redistribuție:

– $NaHCO_3$;
– insulină;
– glucoză (funcție pancreatică normală);
– agoniști betaadrenergici (epinefrină și beta-2-agoniști selectivi);
– intoxicație cu teofilină;
– blocante de calciu.

b. Pierderi extrarenale de K:

– laxative.

c. Pierderi renale de K:

– diuretice (tiazidice, clortalidonă, de ansă);
– inhibitori de anhidrază carbonică;
– Amfotericina B (produce ATR distală);
– Florinef;
– corticosteroizi;
– peniciline;
– aminoglicozide (gentamicină);
– Cisplatinium.

Tratamentul hipokaliemiei

Hipokaliemia de redistribuție este, de obicei, tranzitorie și nu necesită tratament.

Administrarea orală se face în funcție de toleranța digestivă a pacientului și de conținutul în K al diferitelor alimente.

Conținutul în K al anumitor alimente (mEq):

– avocado = 25-30/buc.;
– KCl = 15-16,5/linguriță;
– banane = 13-15/buc.;
– suc de roșii = 12-14/pahar;
– fasole = 12-14/cană;
– lapte = 12-14/pahar;
– suc de portocale = 11-13/pahar;
– cremă tartar = 10-12/linguriță;
– suc de grapefruit = 10-11/pahar;
– ceai instant = 9-11/linguriță.

În depleția asociată de Cl și K, trebuie administrată KCl.

În depleția de K, asociată cu acidoza metabolică – tratament combinat cu K și precursori de bicarbonat (citrat, acetat sau gluconat).

În asocierea hipokaliemiei cu hipofosfatemia – exemplu, cetoacidoza diabetică – se administrează fosfat de K.

Se preferă administrarea pe cale orală, dar în situațiile-limită (aritmii ventriculare induse de hipokaliemie, intoxicație digitalică, paralizie) administrarea se face i.v.; rata maximă este de 40 mEq/h. Administrarea de K (i.v.), într-o doză mai mare de 10 mEq/h necesită monitorizare ECG. Cantitatea totală depinde de gradul depleției și de simptomatologie. Tratamentul se face cu monitorizarea K seric (practicienii preferă monitorizarea ECG).

Dozele orale, de 40-120 mEq/zi, sub formă de săruri de K, sirop sau capsule, au frecvent efecte secundare gastrointestinale.

Riscul major al tratamentului: hiperkalemia, în special la cei cu funcție renală afectată.

Hiperkalemia

Clinic

Manifestările clinice sunt secundare scăderii raportului K intracelular/K extracelular, ceea ce alterează potențialul de membrană, cu scăderea conducerii intracardiace și modificări ECG:

– K seric de 5-6,5 mEq/1 = T ascuțit;

– K seric de 6,5-8 mEg/1 = rotunjirea undei T, prelungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS, unde S adânci;

– K seric › 8 mEq/1 = complexul QRS lărgit fuzionează cu undă T (aspect bifazic); riscul de fibrilație ventriculară sau de stop cardiac este iminent. Efectul hiperkalemiei asupra cordului este crescut de: hipocalcemie, hiponatremie sau acidoză.

Manifestările neurologice – tremor, parestezii, slăbiciune, paralizie flască, disfonie, disfagie – urmează manifestărilor cardiace. Slăbiciunea musculară apare la K seric › 8 mEq/l.

Hiperkalemia falsă (aparentă)

Poate fi produsă în cazurile descrise mai jos.

a. Hemoliza dobândită (de exemplu, în mononucleoza infecțioasă).

Se evidențiază prin separarea promptă a serului de eritrocite.

b. Leucocitoza de peste 200.000/mm^3 crește K seric, prin ieșirea K din celule în timpul stocării la rece. Dacă aceasta se face la temperatura camerei, poate apărea o falsă hipokaliemie din cauza intrării K în celule.

c. Trombocitoza › 1.000.000 eliberează K din trombocite.

d. Dacă sângele este prelevat printr-o aplicare strânsă și prelungită a garoului pot apărea valori fals crescute ale K seric – prin eliberarea de K din mușchii brațului și hemoconcentrația locală.

În hiperkalemia falsă, traseul ECG este întotdeauna normal.

Hiperkalemia secundară redistribuției K din spațiul intracelular în cel extracelular

a. Acidoza acută, respiratorie sau metabolică produce hiperkalemie, prin inhibarea pompei Na^+/K^+ și activarea canalelor K^+-ATP din mușchi, cu ieșirea K din celule. Acidoza metabolică indusă de creșterea acizilor organici nu crește K seric, datorită efectului insulinostimulent al cetoacizilor.

b. Hiperosmolaritatea provoacă ieșirea K din celule cu hiperkalemie; creșterea cu 10 mOsm/l a osmolarității mărește K seric cu 0,5 mEq/l. Hiperosmolaritatea poate rezulta din administrarea de soluții hipertone (manitol, glicerol, NaCl) sau din creșterea glicemiei ori a ureei.

c. Blocada betaadrenergică crește K seric prin inhibiția sistemului beta-2-adrenergic pe influxul K.

d. Agoniștii alfaadrenergici cresc efluxul K din celule.

e. Arginina HCl crește K seric printr-un mecanism necunoscut.

f. Succinilcolina crește K seric, prin creșterea permeabilității musculare pentru K.

g. Intoxicația digitalică severă crește K seric prin blocarea pompei Na^+/K^+ATP-azice.

h. Intoxicația cu fluor – hiperkalemie, prin inhibarea metabolismului glicolitic.

i. Paralizia periodică hiperkalemică – afecțiune congenitală cu transmitere autosomal dominantă, determinată de o inactivare anormală a canalelor de Na din mușchii scheletici, ceea ce duce la depolarizare. Se caracterizează prin atacuri intermitente de paralizie cu hiperkalemie. Tratamentul cu beta-2-agoniști oprește sau previne crizele.

j. PTH crescut mărește efluxul K^+, prin deschiderea canalelor potasice calciu-dependente, secundară creșterii Ca intracelular.

k. Efortul fizic intens stimulează ieșirea K din mușchii scheletici, prin deschiderea canalelor potasice-inhibate de ATP și activate de acidoza intracelulară.

Hiperkalemia secundară scăderii excreției renale a K

Scăderea severă a RFG

Hiperkalemia nu apare la bolnavii cu IRC, având o RFG mai mare de 5 ml/min. În caz de dietă bogată în K sau eliberare endogenă crescută de K din țesuturi (rabdomioliză, traumatisme, hemoliză din hematoame, hemoragie digestivă), poate apărea o hiperkalemie severă.

În IRC există un deficit global de K, prin scăderea K intracelular. Cauze: acidoza metabolică, factor natriuretic oubain-like, defect de transcripție a subunității alfa a ATP-azei Na^+/K^+, HPTH; acestea scad influxul, ceea ce crește riscul hiperkalemiei la bolnavii cu IRC.

Bolnavii cu IRA oligurici, indiferent de cauză, dezvoltă hiperkalemie. În IRA cu diureză păstrată, riscul hiperkalemiei este mult mai mic. Creșterea zilnică a K seric depășește 0,5 mEq/l în IRA hipercatabolică.

RFG normală

Riscul hiperkalemiei este minim la o RFG › 5 ml/min. Scăderea excreției renale de K, în prezența unei RFG normale, poate apărea în două mari categorii de cazuri: deficit de aldosteron; defecte ale mecanismelor de secreție tubulară a K, în prezența unei funcții suprarenale normale.

Deficitul de aldosteron

(1) În bolile suprarenale, deficitul poate fi dobândit (boala Addison) sau congenital (deficite enzimatice în sinteza aldosteronului).

Dacă aportul de Na este crescut, pacienții cu hipoaldosteronism au nivelul K seric normal; o dietă săracă în Na sau depleția de volum extracelular duce la hiperkalemie, din cauza combinației dintre scăderea aportului de Na și apă la nivelul nefronului distal și a aldosteronului scăzut.

(2) Deficiența izolată de aldosteron

Unii bolnavi cu IRC au deficit de aldosteron cu hiperkalemie, din cauza unui deficit de secreție a aldosteronului, de proveniență necunoscută.

O parte dintre pacienții cu hiperkalemie și RFG normală au ARP și aldosteronul plasmatic scăzute. Acest sindrom de hipoaldosteronism hiporeninemic apare în special la cei cu nefropatii interstițiale, la diabetici sau la pacienții purtători de HIV (insuficiența suprarenală secundară SIDA și scăderea excreției renale a K, din cauza tratamentului cu pentamidină sau trimetoprim). Hiperkalemia asociată tratamentului cu pentamidină apare la bolnavii cu IRA, mecanismul fiind necunoscut. Trimetoprimul scade transportul Na la nivelul TC prin același mecanism ca și amiloridul. Hipoaldosteronismul hiporeninemic poate apărea și la pacienții cu boli glomerulare primitive în care, pe lângă hiperkalemie, există un risc de acidoză metabolică hipercloremică, rezultând din efectul supresiv al hiperkalemiei asupra producției renale de NH_3 și scăderea secreției de H^+, secundară deficienței de aldosteron. Patogenia sindromului de „hipoaldosteronism hiporeninemic" nu este suficient cunoscută. Deși scăderea aldosteronului pare să fie secundară scăderii secreției reninei, este posibilă și o tulburare la nivelul glandelor suprarenale, întrucât răspunsul aldosteronic la AGT II și ACTH este anormal. Cauza scăderii secreției de renină este necunoscută. Ipoteze: leziuni ale aparatului juxtaglomerular, deficite de catecolamine, kalikreină, PG, conversie scăzută a proreninei în renină (în special la diabetici), supresia reninei-secundară expansiunii cronice de volum plasmatic. La acești pacienți, este necesară măsurarea K și a creatininei în urină/24 ore. Calcularea excreției fracționale a K în relație cu RFG ne arată dacă este afectată secreția tubulară renală a K. Combinând datele obținute cu măsurarea ARP și a aldosteronului, putem face diagnosticul diferențial între hipoaldosteronismul hiporeninemic și defectele primare tubulare în secreția K. Tratament de probă cu mineralocorticoizi (Florinef 0,2 mg/zi x 2 săptămâni); în cazul în care K seric se normalizează = hipoaldosteronism hiporeninemic.

Tratament cronic:

– scăderea K din dietă ± mineralocorticoizi (risc de HTA, edeme, retenție hidrosalină);
– diuretice tiazidice de ansă;
– kayexalate.

(3) Medicamente ce produc hiperkalemie cu hipoaldosteronism:

– heparina scade sinteza aldosteronului prin inhibiția 18-hidroxilazei;
– inhibitoarele PG-sintetazei, prin diminuarea producției de PG, scad secreția de renină, inducând un sindrom de hipoaldosteronism hiporeninemic;
– captoprilul și enalaprilul produc hipoaldosteronism prin scăderea AGT II, ceea ce duce la diminuarea secreției de aldosteron;
– ciclosporina produce hipoaldosteronism hiporeninemic cu hiperkalemie secundară.

Mecanism: inhibarea PG, scăderea secreției tubulare a K, diminuarea secreției de aldosteron. În general, hiperkalemia indusă de medicamente nu este o manifestare majoră a tabloului clinic, decât dacă există un defect în excreția K.

Funcția suprarenală normală

O serie de boli interstițiale renale dobândite este însoțită de hiperkalemie (funcția suprarenală fiind normală). Manifestările clinice sunt identice cu cele din hipoaldosteronismul hiporeninemic, exceptând faptul că ARP și aldosteronul seric sunt normale și hiperkalemia nu se corectează prin terapie cu mineralocorticoizi.

(1) Uropatia obstructivă este cea mai frecventă cauză de hiperkalemie dintre nefropatiile interstițiale; mecanismul este necunoscut.

(2) Amiloridul scade secreția tubulară de K și capacitatea de acidifiere urinară, prin blocarea canalelor de Na din membrana apicală epitelială, ceea ce scade transportul Na și voltajul transepitelial.

(3) Pseudohipoaldosteronismul – termen folosit pentru afecțiunile ce produc hiperkalemie în prezența unei funcții renale normale și a unui aldosteron seric normal:

– tipul I apare la copiii cu semne clasice de deficit de aldosteron, inclusiv pierdere de sare, acidoză și hiperkalemie. Cauza: deficit tisular al receptorului aldosteronului. Suplimentarea cu NaCl este eficientă; după vârsta de 2 ani, boala regresează.
– tipul II (sindromul Gordon) este evident în a doua copilărie sau la adult, evoluând cu hiperkalemie, acidoză și funcție renală normală. Bolnavii nu au natriureză excesivă și sunt hipertensivi. Defectul primar: creșterea reabsorbției Cl în nefronul distal, ceea ce determină hipervolemie, HTA, supresia reninei, aldosteron normal sau ușor scăzut; răspunde la diureticele tiazidice.

Hiperkalemia indusă de medicamente

Mecanismele acesteia sunt prezentate în continuare.

• Redistribuție:
  – Manitol, glicerol;
  – Glucoză (DZ);
  – Blocante betaadrenergice;
  – Arginina HCl;
  – Succinilcolină;
  – Tonicardiace;
  – Agoniști betaadrenergici.
• Exces de aport de K:
  – Suplimente de K;
  – Săruri cu K;
  – Penicilină potasică.
• Excreție renală afectată:
  – Inhibitori de PG-sintetază;
  – IEC (Captopril, Enalapril);
  – Heparină;
  – Ciclosporină;
  – Spironolactonă;
  – Triamteren;
  – Amilorid;
  – Trimetoprim.

Tratamentul hiperkalemiei

Hiperkalemia acută prezintă un risc crescut de stop cardiac și necesită un tratament prompt. Modificările ECG, nivelul K seric și manifestările clinice ghidează terapia.

În prezența unei ECG cu modificări mai importante decât unde T ascuțite, înalte, când K seric este mai mare decât 6,5 mEq/l și în caz de IRA hipercatabolică, este necesară o terapie agresivă, administrată de urgență.

Tratamentul hiperkalemiei cuprinde două etape:

a. Scăderea toxicității cardiace cu medicamente ce introduc rapid K în celule:
– Ca gluconic 10-30 ml i.v. (efectul durează câteva minute);
– glucoză + insulină: glucoză 25-50 g/h i.v. continuu și insulină 5 UI i.v. la fiecare 15 minute (efectul apare în 20-30 de minute și durează 2-3 ore);
– agoniști beta-2-adrenergici: albuterol – inhalații cu 20 mg în 4 ml de ser fiziologic (10 minute) sau i.v. – 0,5 mg în 100 ml dextroză 5% administrată timp de 10-15 minute. Durata efectului este de 2-3 ore;
– dacă prezintă și acidoză: $NaHCO_3$ i.v. 45-150 mEq.

b. Măsuri pe termen lung pentru scăderea K: Kayexalate 50-150 g/zi (îndepărtează 0,5 mEq K pentru fiecare gram de kayexalate); efect mai bun dacă se administrează împreună cu un laxativ (sorbitol), 20 g, de 2-3 ori/zi.

Uneori, este necesară dializa. Hemodializa este mai eficientă decât dializa peritoneală.

Homeostazia magneziului

Generalități

Magneziul (Mg) este al patrulea cation ca pondere în organism și al doilea cation intracelular important. Magneziemia normală este 1,7±0,3 mEq/l; magneziuria este de 10±6 mEq/24 ore. Valorile în miligrame pot fi obținute multiplicând aceste cifre cu 1,2. La o concentrație de Mg filtrabil de 0,5-0,7 mmol/l, fracția filtrată de Mg poate atinge 1.500 mmoli/zi. Rata de excreție urinară normală este de 100 mg/zi, deci debitul urinar reprezintă aproximativ 3% din încărcătura filtrată de Mg. Cea mai mare parte a Mg filtrat este reabsorbită la nivelul tubilor renali. În deficiența de Mg, excreția de Mg poate deveni aproape nulă. În hipermagneziemie, excreția urinară poate atinge o valoare apropiată de cea filtrată glomerular. Studiile de clearance au arătat că transportul renal al Mg este un proces saturabil (limitat de un nivel Tm).

Aproximativ 20-30% din Mg filtrat este reabsorbit în tubul proximal, comparativ cu absorbția fracționată a Ca sau a Na, care este de 50-60%. Deși reabsorbția fracționată a Mg reprezintă doar jumătate din a sodiului, ea se modifică în paralel cu cea a Na, ca răspuns la modificările volumului fluidului extracelular. Cea mai mare parte a Mg filtrat (circa 65%) este reabsorbită în ansa Henle, în principal în ramul gros ascendent. Această absorbție este dependentă de voltaj și secundară reabsorbției active a clorurii de sodiu.

Există o competiție între Ca și Mg pentru transport la nivelul suprafeței contraluminale a celulei ramului ascendent. Principalii factori care afectează reabsorbția la acest nivel sunt PTH, modificările concentrației plasmatice a Ca și Mg și diureticele de ansă-care alterează voltajul transepitelial. Aproximativ 10% din Mg filtrat este livrat nefronului distal, unde este reabsorbită doar o mică fracțiune. Unele droguri modifică manevrarea renală a Mg: antibiotice (gentamicina), antineoplazice (cisplatina), imunosupresoare (ciclosporina).

Filtrarea glomerulară

1. 70–80% din Mg plasmatic este ultrafiltrat (comparativ cu 60-65% pentru Ca). Doar 70-80% din Mg ultrafiltrabil este în formă ionică (Mg^{2+}), restul fiind legat cu anioni: fosfați, citrați și oxalați.

2. Tubul contort proximal reabsoarbe aproximativ 25% din Mg filtrat glomerular; reabsorbția fracționată a Mg în TCP urmărește modificările de la nivelul absorbției sodiului și apei. Reabsorbția Mg este dependentă de concentrația intraluminală de Mg care, la rândul ei, este dependentă de transportul concurent al apei și al Na.

3. Porțiunea dreaptă a tubului proximal și ramul descendent al ansei Henle au permeabilitate scăzută și reabsorb cantități foarte mici de Mg.

4. Ramul gros ascendent al ansei Henle.

Reabsorbția Mg este maximă la acest nivel (50-60% din Mg filtrat). Rata de absorbție fracționată este mai mare decât cea pentru Ca și Na. Creșterea concentrației plasmatice de Mg determină o scădere marcată a reabsorbției absolute și fracționate a Mg, independent de concentrația intraluminală a ionului. Reabsorbția Mg crește paralel cu hipermagneziemia, atingând un nivel aparent de saturație, iar la niveluri extreme începe să scadă. Hipercalcemia inhibă reabsorbția Mg. La nivelul ansei, acest mecanism este influențat de existența trasportului pentru NaCl, ceea ce sugerează că transportul de Mg este pasiv și dependent de potențialul transmembranar generat de NaCl.

Voltajul luminal pozitiv este cauza deplasării pasive a Ca și Mg din lumen în sânge:

- diureticele de ansă și furosemidul inhibă reabsorbția Ca, a Mg și a NaCl la nivelul ansei Henle, sugerând dependența dintre aceste sisteme de transport. Reabsorbția cationilor este inhibată la un nivel mai mare decât pentru NaCl.
- creșterea ratei fluxului în ramul gros ascendent, așa cum se întâmplă în hipervolemie, poate altera gradientul de difuzie a Na și voltajul transmembranar concurent. Expansiunea lichidului extracelular duce la o excreție fracționată mai mare pentru Mg decât pentru Na; o creștere a excreției fracționate a sodiului de 1-2 ori este însoțită de o creștere de 10-15 ori a excreției Mg.

Mg este reabsorbit pasiv și prin calea paracelulară, datorită potențialului electric transepitelial. În acest proces intervine paracelina-1, proteină intracelulară cu 305 aminoacizi, care are rol și în reabsorbția calciului. Această reabsorbție pasivă se produce doar la nivelul segmentului cortical al ramului gros ascendent.

5. Tubul contort distal și ductul colector reabsorb Mg la un nivel apropiat de capacitatea maximă, în timp ce transportul Na și al Ca este de obicei nesaturat.

Factori care afectează eliminarea renală a magneziului

1. Factori care scad secreția urinară a Mg:

- depleția volumului extracelular; hipomagneziemia și depleția de Mg; hipocalcemia; PTH, ADH, glucagonul, calcitonina și insulina.

2. Factori care cresc excreția urinară de Mg:

- expansiunea volumului extracelular; hemodinamica (vasodilatația renală, peptidele atriale); hipermagneziemia; hipercalcemia; diureticele de ansă – furosemid, acid etacrinic; diureticele osmotice – ureea, manitolul; administrarea cronică de diuretice tiazidice; depleția de fosfați; acidoza metabolică; ingestia de carbohidrați, proteine, alcool; excesul cronic de mineralocorticoizi.

3. FPR și RFG

Creșterea RFG și a Mg filtrat, vasodilatația renală cu acetilcolină și bradikinină duc la creșteri mici ale excreției Mg, proporționale cu creșterea excreției de Na. Administrarea de FNA intensifică excreția urinară a Mg și Na, prin modificări hemodinamice la nivelul TCP și al ramurii ascendente groase a ansei Henle. IRC, având o RFG scăzută, e însoțită de creșterea excreției fracționate a Mg-proporțional cu a Ca și Na. Pe măsură ce populația nefronică scade, fiecare nefron se adaptează prin excreția unei proporții mai mari din cantitatea filtrată, pentru a menține balanța dintre aport și excreție. Acest mecanism adaptativ dispare în stadiul uremic.

4. Balanța Na și volumul extracelular

Expansiunea volemică produce o creștere imediată a excreției de Mg; răspunsul este paralel cu intensificarea excreției Na și Ca, dar excreția fracțională a Mg este de două ori mai mare decât a celorlalți doi ioni. Aportul crescut de Mg în ansa

Henle este excretat aproape neschimbat în urină datorită creșterii concomitente a aportului distal de Na din tubii proximali.

5. Hipermagneziemia

Se intensifică excreția urinară de Mg ca urmare a creșterii fracției filtrate, a scăderii reabsorbției fracționale în tubii proximali și a reabsorbției în ramura ascendentă a ansei Henle. În prezența hipermagneziemiei, reabsorbția fracțională a Na și a apei scade în tubii proximali din cauza inhibiției efluxului net și unidirecțional al Na; aceasta duce la reducerea proporțională a reabsorbției fracționale a Mg. Reabsorbția Mg în ansa Henle este mult redusă în timpul hipermagneziemiei, din cauza acțiunii directe a Mg pe membrana bazolaterală a ramurii ascendente groase a ansei Henle. La nivelul tubului distal, concentrația Mg crește brusc, depășind capacitatea distală de reabsorbție a Mg, așa încât întreaga cantitate de Mg rejectată în ansa Henle apare în urină. Capacitatea de reabsorbție a Mg este crescută în stările de deficiență de Mg și scăzută-în suprasaturarea cu Mg; acest lucru este valabil în special la nivelul ansei Henle.

Există și posibilitatea – limitată – a secreției de Mg în stările de hipermagnezemie (în ramura descendentă).

6. Hipomagneziemia și depleția de Mg

Depleția primară de Mg, secundară aportului insuficient prin dietă, este foarte rară – deoarece rinichiul are o mare capacitate de a conserva acest element. În stările cu deficit de Mg, excreția fracțională a Mg este mult mai mică decât la persoanele normale. Reabsorbția proximală a Mg este redusă, direct proporțional cu cantitatea scăzută de Mg filtrată. Reabsorbția în tubul distal și în ansa Henle este mult mai mare decât în mod normal; ramura ascendentă este locul principal în care reabsorbția Mg este crescută în stările de deficiență de Mg. Deficiența de Mg este însoțită de hipocalcemie; hipercalcemia poate ea însăși să scadă reabsorbția Mg, ceea ce explică lipsa de corecție a transportului Mg. Majoritatea Mg administrat la pacienții cu depleție de Mg și hipocalcemie este excretat în urină, din cauza încetinirii schimbului între Mg intracelular și cel extracelular.

7. Hipercalcemia și hipocalcemia

Hipercalcemia de orice cauză (HPTH, exces de vitamina D, cancer) crește cu mult excreția Mg; excreția Mg este superioară chiar celei a Ca. Dimpotrivă, hipermagneziemia duce la o magneziurie mai mare decât calciuria. Creșterea Ca plasmatic scade reabsorbția Ca și Mg în ansa Henle; reabsorbția Mg este mai inhibată decât a Ca. Reabsorbția absolută de Mg în tubul distal este ușor crescută, ca urmare a creșterii aportului de Mg din ansa Henle; deoarece capacitatea de reabsorbție distală este scăzută, cea mai mare parte a Mg este excretată. Aceste date susțin existența unei competiții membranare Ca-Mg.

Hipocalcemia crește reabsorbția de Mg, permițând o reabsorbție completă a Ca și Mg în ansa Henle, ca urmare a reducerii competiției pentru sistemul de transport de pe membrana contraluminală.

8. Depleția de fosfați

Este însoțită de hipercalciurie și hipermagneziurie marcate, putând induce o hipomagneziemie simptomatică; defectul se produce în ramura ascendentă groasă și în tubii distali.

9. Acidoza și alcaloza

Acidoza metabolică se asociază cu excreție urinară crescută a Ca. Acidoza metabolică acută intensifică excreția urinară a Mg, efectul producându-se în ansa Henle.

Administrarea acută sau cronică de bicarbonat duce la scăderea excreției urinare a Mg.

10. Diuretice

Diureticele de ansă produc o magneziurie masivă – mai mare decât natriureza și calciureza asociate. Tiazidicele produc o magneziurie discretă. Diureticele osmotice, ca în hiperglicemie, cresc cu 40-50% excreția Mg, direct proporțional cu încărcătura osmotică. Diureticele economisitoare de K rețin Mg.

Hipomagneziemia și depleția de magneziu

1. Definiție

Deficiența de Mg este definită ca scăderea conținutului de Mg din organism. Restricția prelungită și severă de Mg în dietă (sub 1 mEq/zi) poate produce o deficiență simptomatică de Mg. Prevalența acestei deficiențe de Mg în mediul intraspitalicesc este de circa 10%; în secțiile de ATI, hipomagnezemia poate atinge 65%.

2. Etiologie

Scăderea aportului:
- malnutriție proteincalorică;
- terapie i.v. prelungită, fără aport alimentar oral.

Scăderea absorbției intestinale:
- sindroame de malabsorbție;
- rezecții masive de intestin subțire;
- hipomagnezemie neonatală cu malabsorbție selectivă de Mg.

Pierderi excesive prin fluidele organismului:
- aspirație nazogastrică prelungită;
- abuz de purgative;

– fistule intestinale și biliare;
– diaree severă;
– lactație prelungită.

Pierderi urinare excesive:
– terapie diuretică;
– faza poliurică a IRA;
– diureză postobstructivă;
– diureze posttransplant;
– alcoolism cronic;
– terapie i.v. prelungită, cu aport excesiv de Na;
– hiperaldosteronism primar;
– stări hipercalcemice: cancere, HPTH, exces de vitamina D;
– acidoză metabolică (starvare, cetoacidoză, acidoză tubulară renală);
– diabet (diureza osmotică indusă de glucoză și în timpul sau după terapia cetoacidozei);
– depleție de fosfați;
– hipertiroidism;
– toxicitate aminoglicozidică;
– amfotericină în doze toxice;
– terapie cu cisplatinium, ciclosporină, pentamidină.

Altele:
– hipomagneziemie idiopatică;
– pancreatită acută;
– sindrom Bartter;
– porfirie cu secreție inadecvată de ADH.

În etiologia acestei afecțiuni, amintim și transfuziile multiple cu sânge citratat.

Boli gastrointestinale

Scăderea absorbției intestinale, cu pierdere de Mg prin scaun, la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale, se asociază de obicei cu hipomagneziemie și depleție de Mg. Incidența hipomagneziemiei în sindroamele de malabsorbție poate atinge 30-40%. În steatoree, excreția fecală a Mg depășește aportul, ca urmare a formării de săpunuri de Mg.

Pancreatită acută

La 25-35% dintre pacienții cu pancreatită acută apare hipomagneziemie, uneori severă (< 1 mEq/l). Mg seric poate fi inițial normal, iar hipomagneziemia se dezvoltă în timpul primei săptămâni de boală.

Alte situații

Diureticele, cu excepția acetazolamidei, cresc excreția urinară a Mg. Administrarea lor la pacienții cu stări edematoase poate duce la hipomagneziemie și deficiență de Mg. Hipomagneziemia, ca și hipokaliemia, poate precipita intoxicația digitalică. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tratați cu digitalice și diuretice, se impune monitorizarea Mg plasmatic.

Hipercalcemia inhibă reabsorbția tubulară a Mg, iar pacienții cu stări hipercalcemice pot dezvolta magneziurie și hipomagneziemie. Bolnavii cu HPTH primar pot avea o balanță negativă a Mg, cu nivel plasmatic al Mg normal sau scăzut; după rezecția adenomului paratiroidian, excreția urinară a Mg scade și balanța Mg se pozitivează; la unii dintre pacienți, care au afectare osoasă severă, postoperator, poate apărea hipomagneziemie severă din cauza depunerii rapide a Mg în oase. Hipomagneziemia este frecventă la pacienții cu hipercalcemie asociată neoplasmelor, în special în timpul tratamentului hipercalcemiei cu saluretice.

Pacienții cu hipertiroidism pot avea o balanță negativă a Mg din cauza hipermagneziuriei. În mixedem, nivelul seric al Mg crește și balanța Mg este pozitivă. Tratamentul tireotoxicozei sau a hipotiroidismului restabilește balanța Mg.

Hiperaldosteronismul se asociază cu hipermagneziurie și hipomagneziemie; îndepărtarea chirurgicală a tumorii secretante de aldosteron corectează tulburarea metabolismului Mg.

Glicozuria și acidoza determină creșterea Mg urinar. În timpul terapiei cu insulină și lichide a cetoacidozei diabetice, hipomagneziemia obișnuită a diabeticului se poate agrava din cauza pierderilor continue urinare de Mg, precum și a intrării Mg în celule sub acțiunea insulinei.

Hipomagneziemia a fost adesea observată la pacienții cu alcoolism cronic, în timpul abstinenței și la pacienții cu delirium tremens. Hipomagneziemia din alcoolismul cronic se asociază cu deficiență de Mg; cauzele principale sunt aportul dietar scăzut și creșterea pierderilor urinare. Hipomagneziemia întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică etanolică se datorează mai mult alcoolismului cronic decât decompensării hepatice.

În faza de reluare a diurezei din IRA, după ridicarea unui obstacol, posttransplant, în primele două zile după diverse intervenții chirurgicale, hipermagneziuria este obișnuită.

Depleția de fosfați e asociată ocazional cu hipomagneziemie prin pierderi urinare crescute de Mg. La bolnavii cu porfirie acută intermitentă, hipomagneziemia este datorată hemodiluției secundare retenției de apă ca urmare a secreției inadecvate de ADH.

3. Manifestări clinice și de laborator

SNC:
– anorexie, greață, slăbiciune, apatie;
– fibrilații musculare;
– tremor;
– ataxie;
– vertij;
– spasm carpopedal;

– tetanie francă;
– hiperreflexie, ocazional hiporeflexie;
– depresie;
– iritabilitate;
– tulburări psihotice.

Cardiovasculare:
– modificări ECG: prelungirea QT, scurtarea segmentului ST, alungirea undei T;
– creșterea iritabilității miocardice: aritmii atriale și ventriculare;
– creșterea incidenței intoxicațiilor digitalice;
– scăderea contractilității miocardice;
– HTA.

Musculoscheletice:
– anormalități ale funcției mușchiului schelетic;
– potențiale miopatic-like;
– fibrilații musculare.

Osoase:
– rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
– creștere a incidenței osteoporozei.

Endocrine:
– scăderea secreției PTH;
– rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
– creșterea secreției de renină și aldosteron;
– reducerea activității lipolitice.

Celulare:
– reducerea respirației mitocondriale;
– tulburarea fosforilării oxidative;
– alterarea integrității membranei celulare;
– alterarea activității Na+/K+ATP azei;
– afectarea sintezei ADN;
– reducerea activității ciclului Krebs.

4. Laborator
– hipomagneziemie,hipocalcemie, hipokaliemie;
– hipofosfatemie, ocazional hiperfosfatemie;
– Mg și Ca urinar scăzute;
– Mg scăzut în LCR.

5. Diagnosticul deficienței de Mg

Este obligatorie identificarea cauzei deficienței de Mg. Subiecții normali excretă 85% din Mg administrat parenteral în 24 de ore, în timp ce cei cu deficiență de Mg pot reține mai mult de 20% din Mg administrat i.v.; retenția Mg administrat i.v. este semn de deficiență de Mg chiar în prezența unui nivel seric normal al Mg.

6. Tratament

Mărimea deficitului este greu de estimat; tratamentul se face de obicei empiric. Necesarul de Mg va fi dublu față de deficitul estimat, întrucât circa 50% din Mg administrat se va pierde prin urină în stările cu deficiență marcată a acestui ion.

Se folosește sulfatul de Mg pentru terapie parenterală; GM este 246,5 daltoni și fiecare gram de sare conține 8,12 mEq de Mg. Repleția poate fi obținută prin administrare i.v. sau i.m.; de obicei se administrează 16 mEq la fiecare 8 ore, i.m.; injecțiile i.m. pot fi dureroase; se pot administra i.v. continuu 48 mEq/24 ore. Restabilirea unui nivel seric normal nu semnifică repleția și tratamentul trebuie continuat circa 3-7 zile. La pacienții cu convulsii sau/și aritmii cardiace se poate administra 8-16 mEq în 5-10 minute apoi 48 mEq/zi. La pacienții cu pierdere cronică de Mg se recomandă administrarea orală în doze de 25-50 mEq/zi în mai multe doze; terapia orală poate să nu fie tolerată de toți pacienții, putând da diaree. Dozele de Mg trebuie reduse în IRC.

La pacienții care necesită aspirație gastrică sau la cei care sunt „hrăniți“ parenteral este necesară suplimentarea zilnică cu 10-15 mEq de Mg.

Hipermagneziemia

Etiologie
– pacienții cu IRA sau IRC;
– iatrogenă (administrare i.v.);
– la nou-născuți din mame care au fost tratate cu Mg pentru eclampsie;
– în timpul terapiei cu purgative sau clisme ce conțin Mg.

Semne și simptome

Sunt rezultatul efectelor farmacologice ale acestui ion pe sistemul cardiovascular și SNC. La valori ale Mg seric între 3 și 5 mEq % bolnavul instalează greață și vărsături; între 4 și 7 mEq % = astenie musculară, apatie, hiporeflexie; între 5 și 10 mEq % = hipotensiune arterială, tulburări de conducere, bradicardie; între 10 și 15 mEq % = areflexie, comă, paralizie respiratorie.

Tratament

Se sistează administrarea Mg sub orice formă; se administrează i.v. săruri de Ca (5-10 mEq = 100-200 mg). Uneori este necesară dializa peritoneală sau hemodializa. La pacienții care dezvoltă paralizie respiratorie este necesară ventilație mecanică până Mg seric se restabilește.

Homeostazia calciului

Generalități

Aportul zilnic de Ca este de aproximativ 1.000 mg/zi, din care 350 mg se absorb intestinal și 650 mg se pierd prin scaun. În afară de Ca din dietă, încă 200 mg Ca produs endogen prin secreție intestinală ajung în intestin; din această cantitate, 50 mg se reabsorb și 150 mg se excretă prin scaun. Din cele 1.200 mg Ca ajunse zilnic în intestin, 400 mg se absorb și 800 mg se elimină.

– tetanie francă;
– hiperreflexie, ocazional hiporeflexie;
– depresie;
– iritabilitate;
– tulburări psihotice.

Cardiovasculare:
– modificări ECG: prelungirea QT, scurtarea segmentului ST, alungirea undei T;
– creșterea iritabilității miocardice: aritmii atriale și ventriculare;
– creșterea incidenței intoxicațiilor digitalice;
– scăderea contractilității miocardice;
– HTA.

Musculoscheletice:
– anormalități ale funcției mușchiului scheletic;
– potențiale miopatic-like;
– fibrilații musculare.

Osoase:
– rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
– creștere a incidenței osteoporozei.

Endocrine:
– scăderea secreției PTH;
– rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
– creșterea secreției de renină și aldosteron;
– reducerea activității lipolitice.

Celulare:
– reducerea respirației mitocondriale;
– tulburarea fosforilării oxidative;
– alterarea integrității membranei celulare;
– alterarea activității Na+/K+ATP azei;
– afectarea sintezei ADN;
– reducerea activității ciclului Krebs.

4. Laborator
– hipomagneziemie,hipocalcemie, hipokaliemie;
– hipofosfatemie, ocazional hiperfosfatemie;
– Mg și Ca urinar scăzute;
– Mg scăzut în LCR.

5. Diagnosticul deficienței de Mg

Este obligatorie identificarea cauzei deficienței de Mg. Subiecții normali excretă 85% din Mg administrat parenteral în 24 de ore, în timp ce cei cu deficiență de Mg pot reține mai mult de 20% din Mg administrat i.v.; retenția Mg administrat i.v. este semn de deficiență de Mg chiar în prezența unui nivel seric normal al Mg.

6. Tratament

Mărimea deficitului este greu de estimat; tratamentul se face de obicei empiric. Necesarul de Mg va fi dublu față de deficitul estimat, întrucât circa 50% din Mg administrat se va pierde prin urină în stările cu deficiență marcată a acestui ion.

Se folosește sulfatul de Mg pentru terapie parenterală; GM este 246,5 daltoni și fiecare gram de sare conține 8,12 mEq de Mg. Repleția poate fi obținută prin administrare i.v. sau i.m.; de obicei se administrează 16 mEq la fiecare 8 ore, i.m.; injecțiile i.m. pot fi dureroase; se pot administra i.v. continuu 48 mEq/24 ore. Restabilirea unui nivel seric normal nu semnifică repleția și tratamentul trebuie continuat circa 3-7 zile. La pacienții cu convulsii sau/și aritmii cardiace se poate administra 8-16 mEq în 5-10 minute apoi 48 mEq/zi. La pacienții cu pierdere cronică de Mg se recomandă administrarea orală în doze de 25-50 mEq/zi în mai multe doze; terapia orală poate să nu fie tolerată de toți pacienții, putând da diaree. Dozele de Mg trebuie reduse în IRC.

La pacienții care necesită aspirație gastrică sau la cei care sunt „hrăniți" parenteral este necesară suplimentarea zilnică cu 10-15 mEq de Mg.

Hipermagneziemia

Etiologie
– pacienții cu IRA sau IRC;
– iatrogenă (administrare i.v.);
– la nou-născuți din mame care au fost tratate cu Mg pentru eclampsie;
– în timpul terapiei cu purgative sau clisme ce conțin Mg.

Semne și simptome

Sunt rezultatul efectelor farmacologice ale acestui ion pe sistemul cardiovascular și SNC. La valori ale Mg seric între 3 și 5 mEq % bolnavul instalează greață și vărsături; între 4 și 7 mEq % = astenie musculară, apatie, hiporeflexie; între 5 și 10 mEq % = hipotensiune arterială, tulburări de conducere, bradicardie; între 10 și 15 mEq % = areflexie, comă, paralizie respiratorie.

Tratament

Se sistează administrarea Mg sub orice formă; se administrează i.v. săruri de Ca (5-10 mEq = 100-200 mg). Uneori este necesară dializa peritoneală sau hemodializa. La pacienții care dezvoltă paralizie respiratorie este necesară ventilație mecanică până Mg seric se restabilește.

Homeostazia calciului

Generalități

Aportul zilnic de Ca este de aproximativ 1.000 mg/zi, din care 350 mg se absorb intestinal și 650 mg se pierd prin scaun. În afară de Ca din dietă, încă 200 mg Ca produs endogen prin secreție intestinală ajung în intestin; din această cantitate, 50 mg se reabsorb și 150 mg se excretă prin scaun. Din cele 1.200 mg Ca ajunse zilnic în intestin, 400 mg se absorb și 800 mg se elimină.

Ca reprezintă 2% din greutatea corporală. Este un component major al osului și este principalul mesager ionic intracelular necesar activării și reglării a numeroase funcții celulare. Homeostazia Ca este menținută de conlucrarea a 3 organe: intestin, rinichi și os.

Ca extracelular

La adult, Ca plasmatic normal este 8,8-10,3 mg/dl (circa 2,5 mmol/l); la copii, Ca plasmatic normal ajunge până la 11 mg/dl. În plasmă, Ca se găsește sub patru forme:

– 46% este legat de proteine, în special albumină;

– 54% este reprezentat de fracția filtrabilă (la nivel glomerular) de Ca, care cuprinde:
  - Ca legat în complexe = 6% din Ca total plasmatic;
  - Ca ionic liber = 48% din Ca total plasmatic.

Ca intracelular

Concentrația totală a Ca intracelular este de 0,5 mM; majoritatea este sechestrată în reticulul endoplasmatic și mitocondrii sau legat de proteinele citoplasmatice, așa încât Ca liber ionic este de 10-3 M. În celulele tubulare renale, Ca intră prin marginea în perie împotriva gradientului electrochimic prin difuziune facilitată, stimulată de transportul electrogenic al Na prin membrana bazolaterală. Calciul mai poate intra la nivelul marginii în perie fie pe cale pasivă, fie prin canalele de calciu. În celulă, Ca este stocat în reticulul endoplasmatic și mitocondrii, apoi este expulzat la nivelul membranei bazolaterale. În extruzia Ca sunt implicate două mecanisme: schimbul $3Na^+$-$2Ca^{2+}$; pompele calcice dependente de ATP (schimb Ca^{2+}/H^+ dependent de ATP; secreție de Ca^{2+} și H^+ dependentă de ATP).

Manevrarea renală a Ca

La o RFG de 100 ml/min și un Ca ultrafiltrabil de 60 mg/dl, zilnic se filtrează 8-9 g de Ca. Din această cantitate, 98-99% se reabsoarbe la nivel tubular, așa încât prin urină se excretă zilnic 150-200 mg, cantitate aproximativ egală cu absorbția netă de Ca. 70% din Ca filtrat se reabsoarbe în segmentele tubulare proximale, 20% în ramura ascendentă groasă a ansei Henle, 5-10% în tubii distali și sub 5% în nefronul terminal.

a. Filtrarea glomerulară

– cantitatea de Ca filtrată depinde de RFG și de concentrația Ca ultrafiltrabil din plasmă;

– creșterea RFG, deci creșterea cantității de Ca filtrat e însoțită de creșterea reabsorbției, menținându-se echilibrul glomerulotubular, astfel că reabsorbția fracțională și excreția urinară sunt nemodificate;

– alterări ale concentrației Ca ultrafiltrabil sunt însoțite de modificări în același sens ale excreției urinare.

b. Segmentele tubulare proximale

Morfologic, tubii proximali se divid în 3 segmente: S1 (primele 2/3 ale TCP), S2 (1/3 terminală a TCP + porțiunea inițială a tubilor drepți proximali) și S3 (restul din tubii drepți proximali). TCP reabsorbe 60% din Ca filtrat, iar tubii drepți proximali 10%. În TCP, reabsorbția Ca se face atât pasiv, datorită gradientului electrochimic, cât și activ. În porțiunea dreaptă a segmentului S2, reabsorbția Ca este pasivă. În segmentul S3 reabsorbția este atât activă, cât și pasivă. Mișcarea pasivă a Ca se face pe cale paracelulară; cea activă se face prin intermediul unei ATP-aze calcice cu afinitate mare și prin schimb $3Na^+$-Ca^{2+}.

c. Ansa Henle

– reabsoarbe Ca numai la nivelul ramurii ascendente groase (20% din Ca filtrat); transportul este în principal pasiv la nivelul membranei apicale, fiind determinat de diferența de potențial electric; acest transport este saturabil.

d. Segmentele tubulare distale

– reabsorb circa 10% din Ca filtrat prin mecanism activ; ele reabsorb 90% din Ca ajuns la nivelul lor, dar concentrația Ca la acest nivel este destul de mică (majoritatea s-a reabsorbit în segmentele proximale). Tubii distali pot fi considerați punctul de control al excreției urinare a Ca. Ei sunt structuri heterogene, fiind formați din 4 porțiuni distincte morfologic și funcțional:
  - o porțiune ascendentă;
  - o porțiune „deschisă";
  - o porțiune „granulară" (tubul conector sau TCD distal);
  - o porțiune „luminoasă".

Se pare că din toate aceste porțiuni, tubii conectori sunt în principal responsabili de reabsorbția Ca în segmentele tubulare distale.

e. Ductul colector

– reabsoarbe sub 5% din Ca filtrat, prin mecanism activ dependent de ADH și independent de PTH sau cAMP.

Factorii ce influențează excreția Ca la nivel renal

Concentrația plasmatică

• Hipercalcemia determinată de alte cauze decât HPTH duce la creșterea excreției urinare a Ca prin creșterea Ca filtrat și scăderea reabsorbției tubulare în toate segmentele tubulare.

• Hipocalcemia scade Ca ultrafiltrabil și cantitatea filtrată de Ca.

Volumul plasmatic

• Expansiunea volumului extracelular prin administrarea intravenoasă de soluții saline crește excreția de Na și Ca prin scăderea reabsobției Ca în tubii proximali și distali.

• Scăderea volumului extracelular duce la scăderea excreției Na și Ca.

Echilibrul acido-bazic

• Acidoza metabolică acută sau cronică e însoțită de creșterea excreției Ca, indiferent de modificările fracției filtrate sau de nivelul seric al PTH. Alcaloza metabolică are efect invers.

Acidoza metabolică acută scade reabsorbția Ca în tubii proximali datorită inhibării transporturilor la nivel proximal cât și scăderii HCO_3 luminal la acest nivel.

Acidoza metabolică cronică inhibă, independent de PTH, reabsorbția Ca și în TCD.

• Alcaloza metabolică crește reabsorbția distală a Ca.

Hormoni

• PTH este factorul reglator principal al excreției renale a Ca și acționează prin intermediul adenilatciclazei existente la nivelul tuturor segmentelor nefronului. PTH scade cantitatea filtrată de Ca prin scăderea RFG; crește reabsorbția tubulară a Ca. PTH are efect principal la nivelul ansei Henle și mai puțin pe TCD; nu are efect pe reabsorbția Ca la nivelul TCP.

• Metaboliții vitaminei D, în administrare cronică, au efect direct de scădere a reabsorbției Ca în segmentele tubulare distale; în administrare acută nu au efect semnificativ asupra reabsorbției Ca.

• Calcitonina, în doze suprafiziologice, este hipercalciurică; în doze fiziologice este hipocalciurică în absența PTH. Crește reabsorbția Ca în porțiunea medulară a ramurii ascendente groase a ansei Henle.

• Administrarea de insulină, hiperinsulinemia și administrarea de glucoză se asociază cu hipercalciurie, prin scăderea reabsorbției Ca în ansa Henle și tubii distali.

• Glucagonul are efect natriuretic și calciuretic secundar creșterii FSR și RFG.

• STH determină hipercalciurie prin antagonism cu PTH sau prin creșterea volumului extracelular.

• Hormonii tiroidieni și excesul cronic de glucocorticoizi cresc excreția Ca prin creșterea resorbției osoase (mobilizează Ca din oase).

• Estrogenii scad resorbția osoasă și scad excreția urinară a Ca.

• Administrarea cronică de mineralocorticoizi produce hipercalciurie prin creșterea volumului extracelular.

Diuretice

• Diureticele osmotice produc o creștere paralelă a excreției urinare de Na și Ca, prin scăderea reabsorbției lor la nivelul tuturor segmentelor tubulare.

• Diureticele tiazidice în administrare acută produc o creștere tranzitorie a Ca plasmatic total și ionizat, secundar stimulării PTH-dependente a resorbției osoase. În administrare cronică produc o creștere constantă a Ca total și ionic plasmatic datorită hemoconcentrației și scăderii excreției urinare a Ca (crește reabsorbția Ca în segmentul distal în administrare acută; în administrare cronică scade reabsorbția în tubii proximali și distali).

• Diureticele de ansă în administrare acută cresc mult excreția Na și a Ca prin inhibarea transportului de Na și Cl în ramura ascendentă a ansei Henle și scăderea pozitivității lumenului ceea ce scade transportul pasiv al Ca. Furosemindul poate fi folosit în tratamentul hipercalcemiei severe.

• Amiloridul, triamterenul și spironolactona cresc excreția Na și scad excreția Ca.

Amiloridul scade negativitatea luminală în tubii distali ceea ce crește reabsorbția Ca.

Spironolactona inhibă efectul mineralocorticoizilor în nefronii distali.

Hipercalcemia

Etiologie

Neoplazii

Hipercalcemia apare la 10-20% dintre pacienți, de obicei, în stadiile terminale. Cel mai frecvent apare în carcinom pulmonar (de obicei, cancer epidermoid, cu celule mari, adenocarcinom), cancer de sân, carcinom scuamos al capului, gâtului, cancer esofagian, cancere genitale la femei, hipernefrom, mielom multiplu. Apare rar în limfoame (limfomul Burkitt) și nu apare în leucemii.

Mecanismul de producere al hipercalcemiei din neoplazii poate fi:

• prin metastaze osoase;

• prin producția la nivelul tumorii de factori ce cresc resorbția osoasă; acest ultim efect poate rezulta din:

– secreția unei proteine PTH-like; aceasta este formată din 141 aminoacizi și are o GM de 16.000; fragmentul său aminoterminal este identic cu al PTH; se leagă de receptorul PTH-ului, stimulează adenilatciclaza renală și produce fosfaturie și hipocalciurie cu hipofosfatemie și hipercalcemie; la nivelul osului stimulează resorbția osoasă, dar nu și formarea osului (ca PTH-ul real);

– unele tumori (cancer pulmonar cu celule mici, adenocarcinom ovarian, cancer primitiv neuroectodermic) pot secreta PTH;
– cancerul de sân, unele leiomioblastoame pot secreta $1,25(OH)_2D_3$;
– unele tumori solide (cancer epidermoid de amigdale, de plămân, penis, carcinomul pancreatic sau renal, hepatom, melanom) pot produce PGE_1 și PGE_2, care produc hipercalcemie, probabil, prin creșterea resorbției osoase;
– unele tumori solide pot secreta factori de creștere și transformare în formele alfa și beta; factorul alfa stimulează resorbția osoasă osteoclastică;
– mielomul multiplu, limfoamele pot produce hipercalcemie prin secreția de citokine ce stimulează resorbția osoasă: IL1-alfa, IL1-beta, factor beta de necroză tumorală (limfotoxină), factor de creștere și transformare alfa;
– boala Hodgkin, limfoamele cu celule T pot secreta $1,25(OH)_2D_3$.

Hiperparatiroidismul primar (a 2-a cauză de hipercalcemie după neoplazii)

80% din pacienți au adenom unic paratiroidian sau multiple adenoame; 15% au hiperplazie glandulară, 4% au carcinom paratiroidian. La cei cu hiperplazie glandulară există frecvent agregare familială, cu transmitere autosomal dominantă. Se poate manifesta singular ca hiperparatiroidism (HPTH) sau face parte din sindromul de neoplazii endocrine multiple (NEM).

În NEM tip I, HPTH se asociază cu adenoame pituitare, pancreatice, adrenale și tiroidiene.

În NEM tip IIa, HPTH apare la 20-30% dintre pacienții care au carcinom medular tiroidian și feocromocitom.

În NEM tip II, HPTH este rar și se asociază cu neuroame mucoase, carcinom medular tiroidian, feocromocitom.

O formă particulară de HPTH este HPTH primar neonatal, care apare la gemeni și are transmitere autosomal dominantă sau recesivă; are mortalitate foarte mare (peste 50% în primul an) și de aceea necesită diagnosticare precoce și tratament. Nou-născuții au hipotonie, insuficiență respiratorie, fracturi, hipercalcemie marcată, hipofosfatemie ca urmare a hiperplaziei glandelor paratiroide; tratamentul este chirurgical.

Hipercalcemia hipocalciurică familială

Boală congenitală cu transmitere autosomal dominantă; se caracterizează prin hipercalcemie, hipofosfatemie, hipermagneziemie, acidoză hipercloremică, hipocalciurie, hipomagneziurie. PTH seric este normal sau ușor crescut, necorelându-se cu nivelul foarte crescut al Ca seric. Hipercalcemia nu este simptomatică și nu necesită tratament decât rar (în caz de ulcer peptic, nefrolitiază).

Tratamentul constă în paratiroidectomie totală, întrucât după una subtotală hipercalcemia persistă.

Alte boli endocrine

a) hipertiroidismul se asociază în 20% din cazuri cu hipercalcemie ușoară, rezultată din efectul, direct sau prin intermediul betareceptorilor adrenergici, al hormonilor tiroidieni de stimulare a resorbției osoase;

b) acromegalia asociază hipercalcemie în 15-20% din cazuri, din cauza creșterii absorbției intestinale a Ca și creșterii resorbției osoase, secundare stimulării de către STH a producției renale de $1,25(OH)_2D_3$;

c) feocromocitomul se poate asocia cu hipercalcemie prin producție PTH-like.

Boli granulomatoase

a) sarcoidoza e însoțită de hipercalcemie, ce se agravează după expunere la soare.

Mecanism

Creșterea absorbției intestinale și creșterea resorbției osoase prin producerea extrarenală de $1,25(OH)_2D_3$ în granuloamele sarcoidiene. PTH seric este scăzut.

b) TBC activă se poate însoți de hipercalcemie, produsă prin același mecanism ca și în cazul sarcoidozei; dispare după tratamentul TBC.

c) altele (cu același mecanism):
– lepră;
– candidoză diseminată;
– granuloame induse de siliciu;
– pneumonia lipoidică granulomatoasă;
– berilioza;
– coccidiomicoza diseminată;
– histoplasmoza;
– granuloame eozinofilice;
– plămânul de fermier.

Hipercalcemia din intoxicația cu vitamina D

Apare la cei cu hipoparatiroidism sau cei cu IRC tratați cu doze crescute de vitamina D.

Hipervitaminoza A, secundară tratamentului cu doze mari de vitamina A pentru acnee, se poate însoți de hipercalcemie datorită creșterii resorbției osoase; acțiunea vitaminei A poate fi sinergică cu a vitaminei D.

Imobilizarea prelungită la cei cu fracturi multiple, arsuri mari, tetraplegie, boala Paget (la vârstnici) etc.

Hipercalcemia mai poate apărea în IRA, IRC, transplant renal.

Diureticele tiazidice produc hipercalcemie ușoară prin natriureză, scăderea volumului extracelular, hipocalciurie. La nivelul osului au efect direct de creștere a osteolizei osteocitare. Hipercalcemia nu este severă decât dacă se asociază alte afecțiuni cu creștere a turnover-ului osos (tratament cu vitamina D, HPTH primar sau secundar, osteoporoză juvenilă, metastaze osoase, depleție de fosfați).

Tratamentul cronic cu litiu se însoțește de hipercalcemie ușoară și ușoară creștere a PTH seric.

Alte condiții asociate cu hipercalcemie
- teofilina administrată în doze toxice (hipercalcemie prin stimularea receptorilor beta-adrenergici de la nivelul osului); tratamentul constă în administrarea de propranolol 40 mg/6 ore (teofilina este bronhodilatatoare; administrarea de propranolol poate agrava bronhospasmul);
- hipercalcemia idiopatică a copilului mic este un sindrom de cauză necunoscută; glandele paratiroide sunt normale; se manifestă prin constipație, hipotonie, nefrocalcinoză, ce poate evolua către uremie, tulburări de creștere, de auz, scolioză, retardare mentală, stenoză aortică supravalvulară.

Clinic

Severitatea semnelor și simptomelor depind de gradul și rapiditatea instalării hipercalcemiei. Aproximativ 10% sunt asimptomatice și descoperite întâmplător.

Semne, simptome și complicații:

1. generale: oboseală, slăbiciune;
2. neuropsihice: scăderea capacității de concentrare, pierderea memoriei, cefalee, amețeli, letargie, dezorientare, confuzie, iritabilitate, depresie, tulburări paranoide, halucinații, ataxie, tulburări de vorbire, tulburări vizuale, surditate, prurit, retardare mentală (la copii), comă;
3. neuromusculare: hiporeflexie sau reflexe absente, hipotonie, mialgii, slăbiciune musculară, revărsate articulare, dureri osoase;
4. gastrointestinale: anorexie, uscăciunea gurii, polidipsie, greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, scădere ponderală, pancreatită acută, ulcer, dilatație acută gastrică;
5. genitourinare: poliurie, nefrocalcinoză, litiază, nefrită interstițială, IRA, IRC;
6. cardiovasculare: HTA, bradicardie, BAV gradul I, calcificări vasculare;
7. calcificări metastatice: keratoterapie în bandă, *Red Eye Syndrome* (sindromul de „ochi roșii"), calcificări conjunctivale, nefrocalcinoză, calcificări vasculare, prurit.

Tabloul clinic al HPTH primar poate îmbrăca 3 variante:
- 40-45% din bolnavi au simptomatologie minimă, hipercalcemie moderată (11–13 mg/dl) și sunt descoperiți cu ocazia unor examene de rutină;
- 40-45% au evoluție cronică cu hipercalcemie moderată sau intermitentă, litiază renală, complicațiile nefrolitiazei;
- 5-10% au hipercalcemie severă și simptomatică (Ca › 13 mg/dl), cu osteită fibroasă chistică simptomatică, HTA.

Laborator

Modificările de laborator, în afară de hipercalcemie, sunt expresia bolii de bază care a generat hipercalcemie.

ECG: scurtarea segmentului ST, QT corectat scurtat; la calcemie › 16 mg/dl: lărgirea undelor T, creșterea intervalului QT, bradicardie, BAV de diferite grade.

Paraclinic, în HPTH primar: hipercalcemie, PTH seric crescut, hipofosfatemie, fosfaturie, hipercalciurie, creșterea secreției urinare de cAMP. La unii bolnavi cu HPTH primar, Ca seric poate fi normal (HPTH primar normocalcemic).

Diagnostic pozitiv

Dozarea PTH prin imunoradiometrie, care folosește doi anticorpi îndreptați împotriva epitopilor de la ambele capete ale moleculei de PTH, permite detectarea hormonului intact și biologic activ și orientează de la început asupra diagnosticului.

Ocazional, bolnavii cu HPTH normocalcemic au PTH seric la limita superioară a normalului; în aceste cazuri testul cu tiazide poate fi util: administrarea a 200 mg/zi de hidroclorotiazidă timp de 5 zile va duce la hipercalcemie evidentă la acești bolnavi; la normali, calcemia rămâne în limitele normalului.

Localizarea adenomului paratiroidian este necesară preoperator în HPTH primar: TC, ecografie a gâtului, arteriografie a gâtului (dezavantajul invazivității), cateterizare selectivă a venelor paratiroidiene (invazivă, scumpă, nu se folosește înainte de prima operație, ci numai în caz de recurență a HPTH după o primă intervenție).

Tratament

Terapia hipercalcemiei este cea a afecțiunii cauzale. Când Ca › 12 mg/dl, se impune tratament de scădere a Ca seric, în timp ce pacientul este investigat pentru a detecta afecțiunea primară. Datorită vărsăturilor, poliuriei, poate fi necesară

hidratarea parenterală: 1-3 litri ser fiziologic/zi, dacă bolnavul nu are insuficiență cardiacă.

Scăderea hipercalcemiei se poate efectua prin mai multe modalități:

a. Creșterea excreției urinare a calciului

- infuzii i.v. cu cantități crescute de soluție salină izotonă (ser fiziologic) asociate cu administrarea de diuretice de ansă: 5-10 litri/zi + 200 mg furosemid i.v. la fiecare 2 ore. Tratamentul trebuie efectuat în secție de terapie intensivă cu implantarea unui cateter Swan-Ganz pentru a monitoriza cantitatea de fluide administrată. La o diureză de 5-10 litri/zi, calciul urinar poate crește cu 1-2 grame și Ca seric scade cu 2-4 mg/dl. Această terapie impune monitorizare și înlocuirea pierderilor urinare de K și Mg, pentru a preveni deshidratarea, hipopotasemia și hipomagneziemia; de obicei sunt necesare aproximativ 20-40 mEq KCl și 15-30 mg Mg la 1 litru de ser fiziologic administrat; de asemenea, trebuie înlocuite pierderile urinare de fosfați.

Uneori rata mobilizării Ca din oase poate egala sau depăși pierderile urinare, astfel încât tratamentul de mai sus nu duce la scăderea calcemiei.

Prezența insuficienței cardiace împiedică administrarea unor asemenea cantități de lichide. Pacienții hipercalcemici cu IRC (clearance creatinină ‹ 20 ml/min.) nu răspund la tratament, deoarece nu se obține o creștere a excreției urinare de Ca:

- infuziile i.v. cu soluții izotone de sulfat de sodiu au eficiență mai mare decât serul fiziologic, eliminându-se cantități mari de Ca prin urină, prin formarea de complexe neresorbabile cu ionii de sulfat. Prepararea unei asemenea soluții sterile este dificilă și nu este aplicabilă în practică;
- administrarea i.v. de EDTA, care chelează Ca seric și formează complexe rapid excretate de rinichi, are dezavantajul că poate produce leziuni renale severe.

b. Creșterea influxului de Ca în oase prin:

- administrarea i.v. de săruri de fosfat anorganic: 1g de fosfor (33 mmoli) în ser fiziologic, pe o perioadă de 8-16 ore. Acest tratament este contraindicat dacă fosfatemia este › 5–6 mg/dl sau în prezența IRC (clearance creatinină ‹ 20-30%); la aceștia se poate reduce doza la 0,2-0,4 g de fosfor/zi. Se monitorizează nivelul seric al fosforului, calciului și creatininei;
- terapie orală cu fosfați: 1-3 grame fosfor/zi administrat în 3 prize cu monitorizarea în ser a Ca, P, creatininei. Se folosește la cei cu HPTH primar în așteptarea operației. Dezavantaje: diaree, tulburări gastrointestinale frecvente.

c. Inhibarea resorbției osoase

- calcitonină (hormon polipeptidic ce scade Ca seric prin diminuarea ratei de resorbție osoasă): administrare i.v./i.m. 50-100 unități de calcitonină de somon, la 8-12 ore. Are dezavantajul că hipercalcemia reapare la câteva ore de la oprirea terapiei, de aceea se folosește rar;
- mithramicin: antibiotic citotoxic, care scade resorbția osoasă prin inhibarea sintezei de ARN în celulele osoase; scăderea Ca seric se însoțește de scăderea Ca urinar și scăderea excreției urinare de hidroxiprolină. Se administrează în pev 25-50 mg/kg; scăderea Ca seric apare în câteva ore și normocalcemia poate persista câteva zile după o doză unică. Determină rapid recurență și repetarea dozei se însoțește de riscul acumulării toxice. Are numeroase efecte secundare: greață, vărsături, trombocitopenie și tendință la hemoragii, alterarea funcției renale, creșterea tranzitorie a transaminazelor. Se folosește la pacienții cu hipercalcemie rezistentă la alte forme de tratament;
- glucocorticoizii scad Ca seric în sarcoidoză și în intoxicația cu vitamina D; administrarea a 10 mg/zi prednison scade absorbția intestinală a Ca și resorbția osoasă. În hipercalcemia din mielom multiplu, în limfoame, în cancerul de sân, glucocorticoizii scad Ca seric și datorită distrucției tumorii. Dozele necesare în neoplazii: 40-100 mg prednison/zi, 5-10 zile; din cauza riscului producerii de efecte secundare trebuie întrerupt dacă în 2 săptămâni nu apare nici un rezultat. Glucocorticoizii sunt ineficienți în hipercalcemia din HPTH primar;
- în tumorile cu hipercalcemie secundară produsă de prostaglandine la nivel tumoral se pot administra inhibitori de prostaglandinsintetază: indometacin, aspirină. În practică este însă dificil de recunoscut bolnavul cu neoplazii secretante de prostaglandine, de aceea acest tratament nu se folosește de rutină;
- difosfonații (substanțe ce inhibă resorbția osoasă osteoclastică) pot fi folosiți în unele boli maligne hematologice și în carcinoame;
- etidronat (Didronel), administrat i.v, 1-6 săptămâni, 5 mg/kgc/zi, în ser fiziologic. Efecte secundare: IRA la cei cu boli renale preexistente. Administrarea p.o. se însoțește frecvent de ulcere orale, greață, esofagită, diaree și, pe termen lung, de osteomalacie;
- pamidronat se poate administra i.v. sau oral, în doză mică;
- propranololul se administrează i.v., 1 mg/kg, în hipercalcemia din tireotoxicoză sau oral, 80-100 mg/zi. Este contraindicat la cei cu insuficiență cardiacă sau cu bronhospasm.

d. Scăderea absorbției intestinale a Ca:
– scăderea Ca din dietă;
– administrarea p.o. de fitat de sodiu;
– administrarea de fosfat de celuloză.

e. Hemodializa sau dializa peritoneală cu dializat fără Ca
– scade Ca seric.

f. Pentru femeile la menopauză cu HPTH primar, administrarea de estrogeni poate fi folositoare în scăderea Ca seric.

Efectele hipercalcemiei asupra rinichiului

Hipercalcemia poate produce alterări ale funcției și structurii rinichiului, reunite sub denumirea de *nefropatie hipercalcemică.*

Efectele pe hemodinamica renală

Creșterile acute ale calcemiei produc scăderea RFG și FPR. O creștere foarte rapidă poate produce IRA de tip nonoliguric. În stările cu hipercalcemie cronică există o scădere proporțională a RFG și a FPR fără scăderea fracției de filtrare, cu evoluție cronică către IRC și uremie.

Capacitatea de concentrare și diluție

Capacitatea de concentrare urinară este afectată precoce cu poliurie și polidipsie; osmolaritatea urinară este scăzută; efectul se datorează alterărilor funcționale, nu structurale (întrucât se corectează după corecția hipercalcemiei), și anume inhibarea transportului Na în ansa Henle, cu scăderea conținutului Na în medulara renală și scăderea tonicității medularei; participă și creșterea fluxului sanguin medular, care diluează tonicitatea medularei; alt mecanism asociat este alterarea transportului apei din ductele colectoare în medulara renală, ca urmare a scăderii sensibilității la vasopresină, secundar interferării acțiunii hormonului cu adenilatciclaza renală; producția renală de PG poate fi stimulată și poate antagoniza efectul vasopresinei, contribuind la defectul de concentrare urinară.

Transportul tubular

a) Hipercalcemia

Hipercalcemia acută crește excreția urinară a Ca și fracția filtrată de Ca prin inhibarea reabsorbției Ca la toate nivelurile, dar în special la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Contribuie și inhibarea glandelor paratiroide cu scăderea PT.

La bolnavii cu hipercalcemie cronică, hipercalciuria depinde de nivelul Ca seric, de activitatea glandei paratiroide și de integritatea funcției renale. PTH stimulează reabsorbția tubulară a Ca la orice nivel al calcemiei. De aceea, în stările cu HPTH primar calciuria este frecvent normală sau doar ușor crescută, pe când în hipercalcemiile fără exces de PTH calciuria este mult crescută.

b) Na

Hipercalcemia acută inhibă reabsorbția tubulară a Na și produce natriureză modestă; efectul se produce la toate nivelurile.

c) Mg

Hipercalcemia acută crește excreția urinară de Mg prin inhibarea reabsorbției Mg în ramura ascendentă a ansei Henle.

d) Fosfați

Hipercalcemia acută scade excreția urinară a fosfaților în ciuda creșterii fosfaților serici; efectul se datorează inhibării secreției de PTH.

e) Bicarbonatul

Hipercalcemia determină creșterea reabsorbției tubulare a bicarbonaților; hipocalcemia acută scade transportul maximal al bicarbonaților. În hipercalcemia din HPTH primar poate apărea acidoza metabolică, dar cei cu hipercalcemie fără exces de PTH pot avea alcaloză metabolică; efectul hipercalcemiei pe echilibrul acidobazic depinde de PTH.

Azotemie prerenală

În crizele hipercalcemice (creșteri acute și severe ale calcemiei) apar greață, vărsături, pierderea apetitului, disconfort abdominal. Pierderile de lichid prin vărsături, absența hidratării orale, poliuria – toate contribuie la deshidratare și la posibila apariție a azotemiei prerenale, ce poate evolua către IRA.

HTA

Hipercalcemia se poate asocia cu HTA în următoarele situații:
– HPTH primar;
– HPTH secundar (IRC, după transplant renal);
– intoxicația cu vitamina D;
– neoplazii;
– imobilizarea prelungită.

Mecanismul prin care hipercalcemia induce HTA este necunoscut; este posibil ca hipercalcemia să crească rezistența vasculară periferică prin efectul direct al Ca asupra celulelor musculare netede.

PTH are acțiune vasodilatatoare, dar crește intrarea Ca în celule și conținutul de Ca al țesuturilor; această acțiune a PTH este mai puternică decât efectul său vasodilatator.

Modificări structurale: nefrocalcinoza

Hipercalcemia acută produce leziuni degenerative și necrotice ale epiteliului tubular al ramurii ascendente a ansei Henle, TCD, TC; nu afectează TCP; unii nefroni sunt obstruați de cilindri, cu evoluție către dilatație tubulară.

În hipercalcemiile cronice apar depozite interstițiale de Ca. Depunerea de săruri de Ca în parenchimul renal este denumită nefrocalcinoză; aceste depuneri se găsesc mai frecvent în medulară și în zona corticomedulară.

Și alte afecțiuni se pot asocia cu nefrocalcinoză:
- HPTH primar;
- sindromul lapte-alcaline;
- intoxicația cu vitamina D;
- sarcoidoza;
- tumori maligne cu hipercalcemie;
- acidoza renală tubulară;
- IRC;
- oxaluria primară;
- oxaloza;
- necroza corticală renală;
- infarctul renal;
- rinichiul spongios medular;
- tumori renale;
- hipercalcemia infantilă idiopatică;
- depleția de Mg.

Nefrocalcinoza este frecvent asimptomatică și se descoperă întâmplător, mai frecvent necroptic decât radiologic. Când se asociază cu nefrolitiază, apar simptomele și complicațiile acesteia. Mecanismele de producere ale nefrocalcinozei sunt necunoscute; factorii predispozanți: hipercalcemia prelungită și/sau hipercalciuria, PTH crescut, tulburări de acidifiere urinară, injurii locale ale parenchimului renal.

Funcția renală la bolnavii cu hiperparatiroidism primar
- scăderea RFG și a coeficientului de filtrare atât datorită efectului PTH-ului, cât și a hipercalcemiei; la scăderea funcției renale pot contribui obstrucția tractului urinar și infecția;
- scăderea capacității de concentrare urinară secundară efectului hipercalcemiei și obstrucției litiazice;
- hipercalciurie, datorită hipercalcemiei, dar hipercalciuria depinde de gradul creșterii PTH care are efect de creștere a reabsorbției tubulare a Ca;
- hiperfosfaturie și creșterea excreției urinare a cAMP datorită PTH crescut;
- tulburări ale echilibrului acidobazic și ale reabsorbției bicarbonatului: acidoză metabolică, scăderea bicarbonatului seric, scăderea capacității de acidifiere urinară la cei cu HPTH primar și la cei cu osteomalacie, malabsorbție și HPTH secundar. Mai poate apărea alcaloză metabolică la cei cu HPTH primar și vărsături. Unii bolnavi prezintă acidoză hipercloremică. Modificările acidobazice depind de interacțiunile dintre PTH, depozitele de fosfați ale organismului, hipercalcemia și magnitudinea efectului lor asupra reabsorbției tubulare a bicarbonatului; PTH și depleția de fosfați au efect invers față de hipercalcemie.

Hipocalcemia

Etiologie

a. Scăderea proteinelor care leagă Ca (hipoalbuminemie)
- sindrom nefrotic;
- ciroza hepatică;
- malnutriția;
- enteropatia cu pierdere de proteine;
- pancreatita acută.

b. Scăderea Ca ionic

1. deficite de PTH
- hipoparatiroidism;
  - sindromul Di George congenital (absența timusului și a glandelor paratiroide);
  - idiopatic;
  - sporadic;
  - familial;
  - dobândit;
    * postparatiroidectomie;
    * pancreatită acută;
    * distrucția glandelor paratiroide prin boli maligne ale gâtului;
    * amiloidoza glandelor paratiroide;
    * postterapie cu iod radioactiv pentru boli tiroidiene;
- inhibiția eliberării de PTH;
  - deficitul de Mg;
- postrezecție de adenom paratiroidian (temporar);
- copiii mamelor hipercalcemice (temporar);
- pancreatită acută cu hipomagnezemie.

2. Rezistența scheletică la acțiunea PTH
- uremia: IRA și IRC;
- deficitul de Mg;
- pseudohipoparatiroidismul;
- pancreatita acută cu insuficiență renală;
- deficitul de vitamina D:
  - nutrițional;
  - uremie: IRA sau IRC;
  - sindrom nefrotic;
  - malabsorbția;
  - gastrectomie și gastrojejunostomie;
  - ciroză biliară;
  - terapie anticonvulsivantă;
  - rahitism dependent de vitamina D.

3. Secreția de PTH biologic inactiv.

4. Hiperfosfatemia
- uremie: IRA sau IRC;
- administrarea de fosfați;
- în timpul tratamentului leucemiilor.

5. Creșterea influxului de Ca în oase
- metastaze osteoblastice la bolnavi cu cancer de sân sau prostată, în faza de vindecare a bolilor osoase metabolice (sindromul de „os flămând"), în special după îndepărtarea adenomului paratiroidian.

6. Depunerea de Ca în țesuturile necrotice moi:
- rabdomioliza;
- pancreatita acută.

7. Chelarea Ca în sânge
- aport de citrat o dată cu transfuziile de sânge;
- administrarea de EDTA.

8. Diverse
- șoc toxic;
- traumatisme cu embolie grăsoasă;
- sepsis.

Manifestările clinice

Depind de rapiditatea instalării, mărimea și durata hipocalcemiei: slăbiciune, oboseală, iritabilitate, scăderea memoriei, confuzie, halucinații, tulburări paranoide, depresie. Scăderea Ca ionic crește excitabilitatea neuromusculară:
- semn Chwostek pozitiv;
- semn Trousseau pozitiv;
- parestezii în membre, crampe musculare, spasm carpopedal, stridor laringian, semne de tetanie francă. Pot apărea crize epileptiforme fără aură, cu pierderea cunoștinței și incontinență sfincteriană.

Bolnavii cu hipocalcemie cronică pot avea edem papilar, presiune crescută în LCR și semne neurologice ce simulează o tumoră cerebrală.

După mai mulți ani de hipocalcemie se poate instala cataractă bilaterală; aceasta apare mai frecvent în pseudohipoparatiroidism și în hipoparatiroidismul idiopatic decât în hipoparatiroidismul postchirurgical. Cataracta nu se remite după tratarea hipocalcemiei.

La bolnavii cu hipoparatiroidism idiopatic, pielea poate fi uscată, eczemele și psoriazisul se agravează, apare frecvent moniliază. Genele și sprâncenele sunt rărite, părul axilar și pubian poate lipsi. Uneori modificările se pot datora bolilor autoimune cauzale (insuficiență adrenală, gonadală, tiroidiană, diabet zaharat, anemie pernicioasă, vitiligo, alopecia areata).

La copii, hipoparatiroidismul produce tulburări de creștere a danturii.

La gravidele cu hipoparatiroidism pot apărea tulburări severe de mineralizare a scheletului la făt. La nou-născuți, hipocalcemia severă poate produce insuficiență cardiacă congestivă.

Bolnavii hipocalcemici pot prezenta rezistență la tratamentul digitalic.

Laborator (tabel XI)

Tabelul XI: Hipocalcemia secundară

Fosfați plasmatici	
crescuți	scăzuți
– hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit – secreția de PTH anormal – faza oligurică a IRA – IRC – pseudohipoparatiroidism – administrare de fosfați	– malabsorbție – deficit de vitamina D – pancreatita acută – faza diuretică a IRA
PTH seric	
crescut	scăzut sau nedetectabil
– pseudohipoparatiroidism – deficit de vitamina D – malabsorbție – IRA – IRC	– hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit – deficit de Mg – pancreatita acută – secreție de PTH anormal – administrarea de fosfați
Magneziu seric	
crescut	scăzut
– IRA – IRC – faza de reluare a diurezei în IRA	– deficit de Mg – pancreatită acută
Bicarbonat seric și pH sanguin	
crescut	
– hipoparatiroidism idiopatic și dobândit	

Calciu urinar/secreţie/24 h	
crescut	scăzut
– în timpul tratamentului celelalte stări de hipocalcemie	– hipoparatiroidismului idiopatic sau dobândit cu vitamina D
Excreţie fracţionată a Ca	
crescut	scăzut
– hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit – reluarea diurezei în IRA	– alte hipocalcemii – IRC
Fosfat urinar	
Hipofosfaturie	Hiperfosfaturie
– hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit – malabsorbţie – deficit de Mg	– deficit de vitamina D – pseudohipoparatiroidism IRC – administrare de fosfaţi
cAMP urinar	
crescut	scăzut
– hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit – malabsorbţie	– deficit de vitamina D – pseudohipoparatiroidism IRC
Alte examene: examenul radiologic al craniului şi TC craniană pot evidenţia calcificări intracraniene, în special în ganglionii bazali	
EEG: unde lente, cu voltaj mare, nespecifice pentru hipocalcemie	
ECG: ascuţirea şi inversarea undelor T, prelungirea QT corectat	

Tratament

Hipocalcemia manifestată prin tulburări neuromusculare necesită tratament i.v. cu săruri calcice. Se preferă gluconatul de calciu clorurii de calciu, deoarece $CaCl_2$ poate produce necroza ţesuturilor dacă se administrează paravenos. Doza de gluconat de calciu 10%: 10-20 ml în 10 minute.

Pe termen lung, hipocalcemia se tratează cu preparate de calciu per os sau administrare de vitamina D. Calciul elemental constituie 40% din $CaCO_3$, 36% din $CaCl_2$, 12% din lactatul de calciu, 8% din gluconatul de calciu. Doza zilnică de calciu poate ajunge până la 2-4 g/zi.

Hipocalcemia din hipoparatiroidism se poate trata cu diuretice tiazidice (clortalidonă 50 mg/zi), restricţie de Na (50 mEq/zi) şi supliment de Ca 800 mg/zi.

La cei cu hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit se face tratament parenteral cu vitamina D (50.000-100.000 UI/zi) sau metabolitul său $1,25(OH)_2D_3$ (0,5–1,5 mg/zi) pentru a menţine Ca seric între 8,5 şi 10 mg/dl; doza de vitamina D trebuie ajustată în funcţie de nivelul calcemiei.

Hipocalcemia din IRC şi la dializaţii cronic se tratează cu $1,25(OH)_2D_3$.

Metabolismul apei şi sodiului

Aproximativ 60% din greutatea unui adult normal este reprezentată de apă. Concentraţia solviţilor osmotic activi este menţinută între 285 şi 295 mOsm/kg apă în condiţii fiziologice, în ciuda variaţiilor mari ale aportului mare de apă şi de solviţi. Controlul mecanismelor de excreţie renală a apei este realizat de un sistem feedback sete-neurohipofiză-rinichi. Controlul osmotic al setei şi al secreţiei de vasopresină, mecanism extrem de sensibil, deţine rolul central, o importanţă comparabilă având şi acţiunea vasopresinei pe organul său ţintă – rinichiul.

Reglarea setei

Excreţia zilnică normală de solviţi este de 600-900 mOsm/24 h. La o concentrare urinară maximală (1200 mOsm/kg), excreţia urinară obligatorie este de 500 ml/24 h. Pierderile extrarenale sunt compensate de apa provenită din metabolism, astfel încât cei 500 ml/zi reprezintă aportul obligatoriu de apă necesar pentru menţinerea balanţei hidrice. Ingestia crescută de apă

depăşeşte frecvent cantitatea minimă necesară calculată, excesul permiţând excreţia unei urine cu concentraţie submaximală. Aportul de apă impus de sete este important pentru menţinerea unei hidratări suficiente.

Receptori

Deşi mecanismul setei implică percepţia la nivel cortical, în controlul acestui mecanism intervin receptorii localizaţi în hipotalamusul anterolateral, în apropierea celor care reglează eliberarea vasopresinei. Sensibilitatea osmoreceptorilor care reglează setea şi eliberarea vasopresinei este similară. Vecinătatea receptorilor facilitează acţiunea unitară a mecanismului setei şi a eliberării de vasopresină, astfel încât ambele sunt stimulate, în condiţii de deshidratare şi supresate de hiperhidratare.

Stimuli

Setea este stimulată fiziologic de deshidratare şi de creşterea secundară a tonicităţii plasmatice; receptorii răspund la modificări ale osmolarităţii. Solviţii la care aceste membrane celulare sunt relativ impermeabile – NaCl, manitol, sucroză – cresc osmolaritatea efectivă a fluidului extracelular, generând deshidratarea celulară. Există şi un stimul neosmotic pentru menţinerea aportului de apă, reprezentat de contracţia spaţiului extracelular. Vărsăturile, diareea, hemoragiile, sechestrarea masivă a fluidelor în „al treilea spaţiu" şi, de fapt, orice scădere a volumului de sânge „efectiv" sunt acompaniate de o senzaţie intensă de sete. Controlul osmotic şi neosmotic al setei este deficitar la nou-născuţi, vârstnici şi la pacienţii cu afecţiuni psihiatrice. Diselectrolitemiile – hipokaliemia, hipercalcemia – afectează mecanismul setei şi stimulează ingestia de apă. Hiperosmolaritatea stimulează setea prin reducerea dimensiunilor unor celule hipotalamice. Baroreceptorii de înaltă şi joasă presiune determină setea prin acţiunea asupra tonusului aferent parasimpatic. Stimularea colinergică şi adrenergică este urmată de creşterea ingestiei de apă.

Studiile experimentale postulează existenţa unui **mecanism umoral al setei**. Angiotensina s-a dovedit a fi un important dipsogen. Efectele sale sunt mediate la nivel cerebral de existenţa unor situsuri specifice, situate paraventricular, în organul subfornical şi la nivelul unor structuri din pereţii ventriculului III. Rolul sistemului renină-angiotensină pledează în favoarea observaţiei că rinichiul ar secreta un „factor al setei", precum şi a celei că nefrectomia bilaterală la pacienţii cu HTA malignă sau la uremicii dializaţi aboleşte senzaţia de sete intensă. Modificările concentraţiei vasopresinei în plasmă sau în lichidul cerebrospinal alterează mecanismul setei (administrarea vasopresinei scade pragul osmotic al setei).

Doze mici de peptid natriuretic atrial (FNA) abolesc senzaţia de sete.

Vasopresina (hormonul antidiuretic – ADH)

Generalităţi

ADH este placa turnantă în controlul homeostaziei apei; efectul său se manifestă pe nefronul distal. Hormonul este localizat pe cromozomul 20, lângă gena care codifică ocitocina. Este o octapeptidă ciclică exprimată la nivelul hipotalamulsului, medulosuprarenalei, ovarului, testiculului, în timus şi în ganglionii senzitivi. Posedă o terminaţie de trei aminoacizi care conţine un aminoacid bazic (arginina) responsabil de proprietăţile antidiuretice. Stimularea osmotică şi neosmotică depolarizează neuronii din nucleul supraoptic şi paraventricular, generând eliberarea ADH în circulaţie. Osmolaritatea mediului extracelular de la acest nivel se apropie de osmolaritatea plasmatică. Nucleul supraoptic este mai sensibil la modificările de presiune osmotică decât alţi neuroni. Dintre receptorii identificaţi sunt descrişi V1a (vascular/hepatic), V1b (hipofiza anterioară) şi V2.

Receptorul V1 este localizat în ficat, în trombocite, în celulele musculaturii netede. Transmite semnalul intracelular via fosfolipaza C, cu eliberare de fosfoinozitol, diacilglicerol şi Ca. În funcţie de tipul celular, rezultatul va fi vasoconstricţie, agregare plachetară sau glicogenoliză.

Receptorul V2 are o dispoziţie limitată la nivelul nefronului; stimularea sa generează AMPc intracelular, via adenilatciclază, crescând permeabilitatea pentru apă. Diabetul insipid nefrogen congenital are ca substrat un defect al receptorului V2 (gena bolii este situată pe acelaşi cromozom cu cea a receptorului V2). În această boală, receptorul V1 este integru, producând un răspuns presor normal la AVP.

Argininvasopresina (AVP) este sintetizată în hipotalamus, împreună cu polipeptidul cărăuş (neurofizina II), sub forma unui precursor proteic – propresofizina. Ulterior este transportată prin axoplasmă sub formă de granule neurosecretorii, la nivelul hipofizei posterioare, unde este clivată prin proteoliză în produşii peptidici finali. Circa 10-20% din conţinutul glandei este rapid eliberat ca răspuns la stimuli variaţi; restul vasopresinei este eliberată la o rată mai lentă. Procesul secretor implică extruzia prin exocitoză posibil cuplată cu preluarea celulară a Ca.

Controlul eliberării de vasopresină

a. Reglarea osmotică

La nivel hipotalamic există un osmoreceptor care controlează eliberarea AVP, datorită corelației între osmolaritatea plasmatică și nivelul plasmatic de AVP.

Factorii care alterează pragul osmotic pentru eliberarea de AVP sunt:

- variațiile individuale;
- factorii genetici și de mediu;
- diferențele de specie;
- modificările solviților intracelulari;
- sarcina;
- ciclul menstrual;
- opiacee;
- etanol;
- insulina;
- factorii nonosmolari.

Pragul osmotic este de 280 mOsm/kg apă. Modificările solviților intracelulari (hipokaliemie, post prelungit) scad volumul celulelor osmoreceptoare, alterând pragul osmotic. Același efect îl are și sarcina: volumul plasmatic crește în primul trimestru și se menține astfel până la naștere.

Morfina (agonist opiaceu pur) inhibă secreția AVP prin creșterea pragului mecanismului osmoreglator. Efectul este reversibil, dacă se face pretratament cu Naloxon.

Etanolul este cunoscut ca inductor de diureză apoasă. Deși crește osmolaritatea plasmatică, nu stimulează secreția de AVP, deoarece penetrează ușor în celule, inclusiv în osmoreceptori.

Deși etanolul inhibă eliberarea de AVP prin scăderea răspunsului la modificările tonicității plasmatice, stimulii neosmotici pentru eliberarea AVP (exemplu vărsătura) anulează ușor efectele inhibitorii ale acestuia.

Insulina are două efecte distincte asupra AVP. Hipoglicemia indusă de insulină determină o creștere a AVP și sete, care nu sunt produse de variațiile osmolarității plasmatice, tensiunii arteriale sau sistemului nervos simpatic. Efectul este mediat prin neuroglicopenia intracelulară. O creștere a AVP apare și în DZ necontrolat, cu deficiență relativă de insulină – aceasta ar converti osmoreceptorul glucoză-insensibil la o structură sensibilă la glucoză; în absența insulinei, glucoza nu poate penetra osmoreceptorul, rezultatul fiind micșorarea celulelor cu eliberare de AVP. Factorii neosmotici – ca hipovolemia și hipotensiunea – scad pragul de eliberare a AVP.

Factori care modifică sensibilitatea osmotică pentru eliberarea AVP:

- variații individuale;
- vârsta;
- modificarea stimulului osmotic;
- natura solvitului;
- AGT II;
- ciclul menstrual;
- hipercalcemia;
- litiul;
- factorii neosmotici.

b. Factorii neosmotici

O scădere de 10% a volumului și presiunii determină o creștere rapidă a secreției de ADH. În situații patologice, controlul osmotic al setei și eliberării ADH poate fi depășit de stimulii neosmotici. Astfel, dacă tonicitatea fluidelor organismului este redusă și impune supresia eliberării hormonului, alterarea hemodinamicii sistemice poate menține secreția hormonului pentru a crește conservarea apei. Cu alte cuvinte, mecanismul homeostatic care menține integritatea volumului circulator predomină asupra mecanismelor care mențin tonicitatea („legea volumului circulator").

Receptori sensibili există în zonele cu presiune joasă ale sistemului circulator (în atrii și în venele intratoracice). Manevrele care scad presiunea în AS (HTP acută și expunerea la presiune negativă) provoacă secreție de ADH și antidiureză. Invers, creșterea presiunii în AS (tahicardie atrială, respirație în presiune negativă) determină reducerea nivelului ADH și diureză. FNA inhibă eliberarea de vasopresină indusă de deshidratare/hemoragie; un mecanism similar pare a fi implicat în supresia eliberării de ADH, care acompaniază distensia atrială. Receptorii din AS, Ao și sinusul carotidian răspund la distensia vaselor, prin impulsuri trimise pe calea nervilor vag și glosofaringian la nucleul tractului solitar din măduvă. Informația este apoi transmisă la hipotalamus. Receptorii sunt operanți și în sistemul de presiune înaltă. Astfel, presiunea crescută din arborele circulator se asociază cu supresia eliberării de ADH și invers.

Denervarea sinusului carotidian și a baroreceptorilor arcului aortic abolește eliberarea ADH ca răspuns la o varietate de stimuli, incluzând constricția venei cave toracice, hipoxia și nicotina. Receptorii de înaltă tensiune și cei de joasă presiune acționează concertat, iar calea parasimpatică aferentă, care îi inervează, constituie calea comună finală pentru secreția neosmotică a vasopresinei. Pornind de la observația că adrenalina blochează antidiureza asociată cu stresul emoțional, s-a emis ipoteza rolului sistemului nervos simpatic în controlul excreției apei. Nucleii supraoptici din hipotalamus sunt inervați de neuroni noradrenergici. Deși stimularea alfa-adrenergică este urmată de diureză, stimularea beta-adrenergică are efect invers.

In vitro, alfa-2-agoniştii inhibă acţiunea ADH, dar agoniştii beta-adrenergici nu au nici un efect. Diureza secundară stimulării alfa-adrenergice rezultă din supresia centrală a eliberării ADH şi din modificările la nivel renal. Stimularea beta-adrenergică produce antidiureză doar prin stimularea eliberării de ADH. Aceste efecte sunt mediate prin baroreceptori, iar denervarea lor aboleşte efectele acestor agenţi pe excreţia apei. AGT II stimulează eliberarea ADH; nivelul său plasmatic este crescut în hipoperfuzie, când mediază eliberarea de ADH. Eliberarea ADH este stimulată şi de alţi hormoni: somatostatina, insulina, prostaglandinele exogene, vasopresina exogenă şi terapia estrogenică pe termen scurt.

Dozele farmacologice de PNA inhibă secreţia de ADH, dar dozele mici sunt ineficiente.

Factorii neosmotici implicaţi în controlul eliberării ADH sunt:

– volumul sanguin;
– presiunea în atriul stâng;
– catecolaminele;
– AGT II;
– FNA;
– insulina;
– PG exogene;
– ADH exogen;
– terapia estrogenică pe termen scurt;
– greaţa, durerea, unele droguri.

Modificările osmotice ale fluidului extracelular reprezintă stimulul normal al secreţiei ADH. Depleţia severă a volumului sanguin este un stimul supraliminar. Restaurarea volumului sanguin prevalează asupra necesităţilor osmotice.

c. Relaţia dintre factorii osmotici şi neosmotici

Calea osmoreceptorilor, cât şi calea baroreceptorilor, deşi separate, acţionează pe aceeaşi populaţie de celule neuronale secretoare. În condiţii fiziologice, stimulii osmotici şi neosmotici acţionează sinergic. În deshidratările severe, secreţia de ADH şi setea sunt stimulate, chiar în condiţii de hipoosmolaritate. Acest fenomen este responsabil de excreţia anormală a apei în unele afecţiuni care evoluează cu hiponatremie.

Circulaţia şi metabolismul ADH

Vasopresina eliberată de hipofiza posterioară circulă în plasmă ca un peptid liber, slab legat de proteinele plasmatice. Durata de viaţă plasmatică este de 5-10 minute. Degradarea se face în ficat, rinichi şi intestinul subţire. Bolile renale şi hepatice (mai ales) cresc durata de viaţă a hormonului. În sarcină, o cistinaminopeptidază (de origine placentară) inactivează ADH şi ocitocina. Nivelurile acestei enzime sunt maxime la termen.

Mecanismul de acţiune al ADH

Menţinerea homeostaziei apei este dependentă de mecanismele renale de concentrare şi diluţie. Rolul esenţial al ADH în diluţia şi concentrarea urinei se exercită la nivelul permeabilităţii pentru apă a TCD şi a ductului colector. ADH se leagă de receptorii din membrana bazolaterală, cu activarea adenilatciclazei. Aceasta catalizează producerea de AMPc. Efectul hidroosmotic al ADH este mimat de AMPc, care este mesagerul secund al acţiunii hormonului. În absenţa ADH, membrana apicală a celulelor epiteliale este puţin permeabilă pentru apă; eliberarea ADH determină creşterea marcată a permeabilităţii. Mecanismul fiziologic de diluare a urinei implică o reabsorbţie minimă a apei în nefronul terminal. Absenţa ADH permite acest lucru. Dar urina nu poate fi concentrată maximal, chiar în prezenţa ADH, dacă celulele ţintă nu răspund la stimulul hormonal. Alterarea mecanismului de concentrare obligă la excreţia unui volum crescut de urină pentru a menţine balanţa solviţilor. Homeostazia apei este menţinută atâta timp cât mecanismul setei este intact, iar pierderile renale sunt suplinite de un aport adecvat.

Excreţia sodiului

Generalităţi

Sodiul (Na) este principalul cation extracelular; reglarea balanţei sodiului este determinată de reglarea volumului LEC.

LEC este alcătuit din volumul plasmatic (5% din greutatea corporală) şi din fluidul interstiţial (aproximativ 15%). Volumul plasmatic este esenţial în menţinerea balanţei Na, deoarece modificările volumului plasmatic determină modificări similare în excreţia renală a Na.

Volumul circulant efectiv este fracţia LEC din spaţiul vascular care determină perfuzie tisulară optimă. La subiecţii normali coincide cu volumul plasmatic. Conţinutul de Na al LEC determină volumul extracelular, iar Na este principalul responsabil de osmolaritatea plasmatică. Aportul zilnic de Na este de aproximativ 200 mEq/zi. Pierderile extrarenale sunt minime, astfel încât excreţia renală este calea principală de eliminare a Na din organism.

Reabsorbţia Na la nivel renal

Excreţia Na este menţinută la valori normale prin echilibrul dintre cantitatea filtrată glomerular şi cantitatea reabsorbită în tubi. Reabsorbţia tubulară este corelată cu:

a. balanţa glomerulotubulară

Modificările filtrării glomerulare sunt urmate de variaţii proporţionale în reabsorbţia tubulară,

alcătuind balanța glomerulotubulară. O creștere ușoară a FG crește încărcătura filtrată de Na și apă. Dacă această cantitate ar fi excretată, balanța sodiului și a apei s-ar negativa. Reabsorbția tubulară adaptată filtrării glomerulare previne acest fenomen. Dacă reabsorbția tubulară nu se reduce proporțional cu FG, se produce retenție hidrosalină.

b. TCP

În mod normal, la acest nivel se reabsoarbe izoosmotic aproximativ 70% din FG; energia necesară este furnizată de Na^+-K^+- ATP-aza din membrana bazolaterală, care menține în același timp o concentrație redusă de Na în celula proximală renală, menținând gradientul de concentrație între fluidul tubular și interiorul celulei. Na trece pasiv din lumenul tubular în celulă. Transportul pasiv al Na este cuplat cu reabsorbția aminoacizilor, a bicarbonatului, a fosfaților și a glucozei.

c. ansa Henle

La acest nivel se reabsoarbe aproximativ 15% din sodiul filtrat, în special în ramul gros ascendent. Ansa Henle este relativ impermeabilă la apă, astfel că NaCl se reabsoarbe în exces față de H_2O, pe baza unui gradient de concentrație menținut de Na^+-K^+-ATP-aza din membrana bazolaterală. Transportul se face și prin intermediul unui cărăuș comun - Na^+-K^+-2Cl - care transportă Na^+, K^+ și Cl^- în celulă, unde K^+ este reciclat în lumenul tubular, generând o diferență de potențial, care permite Na să treacă prin difuziune pasivă în spațiul intercelular. Reabsorbția Na fără apă în ramul ascendent generează hipertonicitatea interstițiului medular, permițând excreția unei urine concentrate în prezența ADH-ului.

d. TCD

15% din NaCl filtrat se reabsoarbe în nefronul distal. NaCl este transportat pasiv din lumenul tubular în celulă printr-un transportor comun Na^+-Cl^-, datorită gradientului de concentrație dintre lumen și interiorul celulei, gradient menținut de pompa de Na din membrana bazolaterală.

Reglarea balanței sodiului

Se face prin reglarea volumului plasmatic și al LEC, prin intermediul baroreceptorilor.

Baroreceptorii funcționează în teritoriile de presiune joasă (circulația venoasă) sau înaltă (circulația arterială). Orice creștere a volumului plasmatic determină distensie atrială – cu activarea receptorilor și generarea de impulsuri aferente prin nervul vag spre centrul reglator cardiovascular. Rezultatul este inhibiția reflexului simpatic, cu dilatație arteriovenoasă și inhibiția secreției de renină; prin aferențele vagale se produce și inhibiția eliberării de ADH. Distensia atrială este mediatorul principal al al secreției de FNA. Reducerea volumului plasmatic are efecte inverse.

Baroreceptorii arteriali sunt situați în arcul aortic și în sinusul carotidian, la bifurcația arterei carotidiene comune. Deși sunt independenți de receptorii de presiune joasă, determină inhibiția efluxului simpatic ca efect al creșterii presiunii arteriale. Creșterea volumului plasmatic determină creșterea debitului bătaie, care modifică forma undei pulsului. Aceste modificări sunt detectate de baroreceptori.

Aparatul juxtaglomerular este un sistem baroreceptor de înaltă presiune, care participă la reglarea secreției de renină. Aceasta este influențată și de modificări în activitatea sistemului nervos simpatic. Nervii aferenți sunt situați în atrii și în ventriculi. Căile nervoase aferente renale au proiecția în ariile vasoreglatorii din creier; ele sunt reglate de tonicitatea urinei din pelvisul renal și prin dilatația pielică. Rolul AGT II este demonstrat; ea trece în organele cerebrale circumventriculare, care nu au „barieră de sânge". Informațiile aferente sunt prelucrate în centrul vasomotor al TC și în hipotalamus, eliberând răspunsuri eferente pentru reglarea funcției cardiace și a rezistențelor vasculare regionale, cu menținerea unei perfuzii optime a organelor, precum și reglarea excreției renale a Na pentru menținerea unui volum plasmatic optim.

Integrarea centrală

Informațiile aferente sunt prelucrate în centrul vasomotor al TC și în hipotalamus, eliberând răspunsuri eferente pentru reglarea funcției cardiace și a rezistențelor vasculare regionale, cu menținerea unei perfuzii optime a organelor, precum și pentru reglarea excreției renale a Na în vederea menținerii unui volum plasmatic optim.

a. Inervația simpatică

- modulează reabsorbția tubulară de Na;
- participă la controlul LEC prin modificarea eliberării de renină și prin alterarea hemodinamicii renale și a reabsorbției tubulare a Na;
- cantitatea de renină eliberată prin stimulare simpatică este direct proporțională cu gradul de stimulare;
- renina eliberată determină creșterea AGT II, cu creștere consecutivă a reabsorbției de Na și H_2O și constricție a arteriolei eferente;
- creșterea tonusului simpatic produce vasoconstricția vaselor renale (prin receptori alfa-adrenergici).

b. SRAA
– este un mecanism umoral antinatriuretic esențial. Hipoperfuzia renală este stimulul major pentru eliberarea reninei din celulele granulare ale aparatului juxtaglomerular.

AGT II:
– stimulează reabsorbția Na în TCP;
– crește transmisia nervoasă simpatică;
– este implicată în reglarea RFG;
– stimulează reabsorbția Na și indirect, prin aldosteron (aldosteronul reglează secreția apei în tubul colector, prin influențarea numărului de canale prin care Na intră în celulă – creșterea numărului de canale crește reabsorbția Na și scade excreția; de asemenea, stimulează activitatea Na^+K^+ ATP-azei, care crește reabsorbția Na prin scăderea concentrației intracelulare de Na).

c. FNA
– scade TA;
– crește RFG fără modificări în FSR;
– stimulează excreția de Na;
– reduce secreția de renină și eliberarea de aldosteron;
– crește permeabilitatea capilară pentru albumine, reducând volumul plasmatic.

Natriureza produsă de FNA se produce și la niveluri plasmatice care nu cresc FG; ea este potențată de creșterea RFG.

Urodilatinul este un peptid natriuretic de origine renală; experimental, excreția sa urinară se corelează cu variațiile diurne în excreția Na și cu răspunsul la expansiunea volemică intravasculară acută.

d. ADH (vasopresina)
– are efect vasoconstrictor și de stimulare a contracției mușchiului neted. În ramul gros ascendent al ansei Henle stimulează reabsorbția Na, ceea ce permite reducerea concentrației urinare de Na, creșterea concentrației solviților în interstițiul medular și excreția unei urine concentrate.

e. Inhibitorii Na^+-K^+- ATP-azei endogene
– sunt substanțe *ouabain-like* purificate din plasmă;
– au o compoziție complexă – peptide + steroizi + lipide;
– efectul natriuretic se manifestă prin inhibiția Na^+-K^+- ATP-azei renale;
– determină o creștere rapidă în concentrația calciului liber intracelular în plachete și celulele musculare netede; această acțiune poate modula tonusul vascular cu rol în patogenia HTA volum-dependente;
– stimulează secreția de FNA.

f. Hemodinamica renală și factorii fizici

Reabsorbția Na este reglată de mecanisme neurohumorale și de factori fizici, care acționează prin intermediul forțelor Starling din capilarele peritubulare (presiunile capilare hidrostatice și oncotice) pentru a influența preluarea în circulație a Na reabsorbit tubular. Gradienții de presiune hidrostatică și oncotică de-a lungul peretelui capilar determină filtrarea netă între lumenul capilar și interstițiu. Natriureza de presiune reprezintă creșterea excreției de Na consecutiv creșterii presiunii de perfuzie, deși RFG și FSR sunt menținute constante prin autoreglarea renală.

(1) Presiunea hidrostatică interstițială renală (PHIR) crește paralel cu presiunea de perfuzie renală și mediază natriureza de presiune, fiind o legătură importantă între circulația renală și rata reabsorbției tubulare de Na și apă. Expansiunea volemică acută crește excreția de Na, reduce presiunea coloidosmotică peritubulară, crește PHIR. O presiune de perfuzie renală redusă care precede expansiunea volemică previne creșterea preconizată a PHIR, iar natriureza este abolită deși încărcătura filtrată de Na este aceeași. Dacă presiunea de perfuzie renală se reduce după expansiunea volemică, PHIR rămâne crescută și natriureza este puțin influențată. Decapsularea renală previne creșterea PHIR și abolește natriureza crescută ca răspuns la o presiune de perfuzie renală crescută. Agenții care determină vasodilatație renală determină natriureză dacă cresc și PHIR. Presiunea hidrostatică interstițială din medulară mediază natriureza de presiune: decapsularea renală, care previne creșterea PHIR doar la nivelul cortexului, nu și în medulară, reduce, dar nu abolește natriureza; natriureza de presiune este abolită după papilectomie chimică – manevră care distruge selectiv medulara internă și papila. Tubul proximal și ramul descendent al ansei Henle din nefronii juxtamedulari profunzi mediază reabsorbția redusă de Na determinată de reducerea presiunii de perfuzie. PHIR este mecanismul prin care modificările forțelor Starling capilare se traduc în modificări ale reabsorbției tubulare de Na.

(2) Feedback-ul tubuloglomerular permite ca modificările ratei fluxului de fluid tubular și ale reabsorbției să determine modificări ale RFG. Acest mecanism este activat la nivelul *maculei densa* din nefronul distal. Creșterea RFG cu creșterea fluxului și a reabsorbției la acest nivel determină vasoconstricția arteriolei aferente; consecința este reducerea RFG și revenirea fluxului tubular la valorile bazale. Acest mecanism previne creșterea exagerată a excreției de Na determinată de creșterea RFG. Mediatorii feedback-ului tubuloglomerular sunt sistemul SRAA și EDRF – oxid nitric.

(3) Prostaglandinele – importantă la nivel renal prezintă PGE_2, PGI_2 și T_XA_2. Sinteza se face predominant la nivelul ductului colector și în celulele interstițiale medulare. Prin mecanisme necunoscute, PGE_2 inhibă transportul de Na în ductele colectoare din medulara internă, corticală și din ramul gros ascendent al ansei Henle. PGI_2 are proprietăți natriuretice.

PGE_2 este implicată în natriureza de presiune. Blocada producției de PGE_2 face imposibilă creșterea excreției Na, ca răspuns la creșterea presiunii de perfuzie, în ciuda autoreglării RFG. În contrast cu răspunsul natriuretic din tubul distal, infuzia de PGE_2 direct în interstițiu crește reabsorbția de Na în tubul contort proximal. Pretratamentul cu saralazină (antagonist de receptor al angiotensinei) reduce creșterea reabsorbției de Na indusă de PGE_2. Angiotensina II mediază în parte stimularea de către PGE_2 a reabsorbției Na în tubul contort proximal. PGI_2 este mediatorul modificărilor induse da baroreceptori asupra secreției de renină.

Prostaglandinele renale intervin și în reglarea hemodinamicii renale, în special în condiții de contracție volemică. PGE_2 și PGI_2 produc vasodilatație, fără a influența restul tonusului vascular. Inhibiția PG cu AINS determină reducerea fluxului sangvin renal numai în prezența unor niveluri crescute de AGT II, așa cum se întâmplă în hipovolemie, în insuficiența cardiacă, și în ciroza hepatică. Prostaglandinele renale mediază tonusul celulelor mezangiale; PGE_2 relaxează, iar T_XA_2 contractă celulele mezangiale. RFG este parțial reglată de echilibrul acestor două acțiuni. Producția de PG este influențată de AGT II și de ADH. La nivelul ductului colector, PG contracarează efectul ADH asupra permeabilității pentru apă; ADH stimulează sinteza de PG în celulele interstițiale mezangiale.

(4) Sistemul kinină-kalicreină

Bradikinina

– stimulează sinteza PG și eliberarea de renină, producând natriureză și vasodilatație renală;
– produce eliberarea de catecolamine din medulara glandei suprarenale;
– are rol în controlul TA (vasodilatatoare potente) și al hemodinamicii renale;
– crește fluxul sanguin în medulara renală.

Acțiunea natriuretică se produce la nivelul nefronului distal. Excreția urinară de kalicreină variază în funcție de aportul sodat.

(5) NO și PG reglează vasodilatația și natriureza induse de bradikinină și de acetilcolină; acestea interacționează cu receptorii de pe celulele endoteliale și stimulează producția endotelială de NO și de PG. Endotelina este un vasoconstrictor potent sintetizat în celulele endoteliale. Efectele sale sunt reducerea RFG, a fluxului sanguin renal și a volumului urinar. Determină constricția atât a arteriolei aferente, cât și a eferentei. Concentrații reduse de endotelină determină natriureză, prin inhibiția Na^+-K^+- ATP-azei din celulele ductului colector. Endotelina stimulează eliberarea de FNA de la nivelul cordului.

Tabelul XII: Factorii care influențează balanța sodiului

Segment nefronal	Reglare nervoasă	Reglare extrarenală	Reglare intrarenală
Glomerul (RFG)	arteriole aferente și eferente	AGT II FNA	feedback tubulo-glomerular NO, PG
Tubul proximal	creșterea reabsorbției Na	AGT II FNA	PG factori fizici balanța glomerulotubulară
Ansa Henle	efect slab	vasopresina	PG
Tubul distal	-	aldosteron	PG
Duct colector		FNA	kinine

Modificările homeostazei sodiului

Fiziopatologie

Deoarece apa trece prin membranele celulare sub acțiunea forțelor osmotice, concentrația solviților (osmolaritatea) în lichidul extracelular și intracelular este întotdeauna egală. Inegalitățile tranzitorii sunt rapid corectate prin mișcarea apei. Osmolaritatea este identică, dar compoziția solviților este diferită.

Osmolaritatea se definește ca numărul de particule de solvit (miliosmoli) dizolvate într-un litru de apă. Osmolaritatea unei soluții poate fi calculată dacă se cunoaște compoziția sa. Capacitatea de disociație a unui solvit este importantă pentru contribuția sa osmotică. Solviții majoritari din LEC sunt sărurile de sodiu, glucoza și ureea. Osmolaritatea plasmatică se poate calcula prin însumarea contribuției osmotice a acestora:

Osmolaritate plasmatică (mOsm/l) = 2 (Na + 10) + glucoză/180 + uree/60.

Această formulă nu ia în considerație faptul că sărurile de sodiu sunt complet disociate în soluție, că plasma conține doar 93% apă și că alți cationi (Ca, Mg, K) contribuie și ei la osmolaritatea plasmatică. Valoarea astfel estimată variază cu ±10 mOsm/l față de valoarea exprimată prin măsurarea cu osmometrul. La concentrații mari intravasculare de substanțe exogene cu greutate moleculară joasă (manitol, glicerol, etanol, metanol, etilenglicol sau alcool izopropilic) crește osmolaritatea măsurată, dar valoarea calculată nu se modifică. Diferența dintre valoarea măsurată și cea calculată se numește „groapa osmolară". Recunoașterea ei este importantă în evaluarea pacienților suspectați de otrăvire, în tratamentul hiponatremiei după chirurgia prostatei și după administrarea de manitol și glicerol.

Hipertrigliceridemia severă (determină lactescența serului) și mielomul multiplu creează „groapă osmolară": se reduce osmolaritatea calculată prin reducerea artificială a concentrației plasmatice de sodiu. Fenomenul se numește pseudohiponatremie și este produs de o creștere a fazei solide (neapoase) a serului.

Osmolii efectivi (Na^+ și manitol) sunt solviți care nu sunt liber permeabili la nivelul membranelor celulare, „sechestrați" astfel intravascular. Ei determină mișcarea apei între diferitele compartimente. Osmolaritatea efectivă este sinonimă cu tonicitatea. Ureea, etanolul și metanolul nu influențează transportul apei și trec liber prin membrane; ei contribuie la osmolaritatea plasmatică, dar nu influențează tonicitatea. Astfel, pacienții cu insuficiență renală și uremie crescută au osmolaritatea plasmatică crescută, dar nu și hipertonicitate. Acumularea selectivă a unui solvit eficient (Na^+) în spațiul extracelular (hipertonicitate) determină trecerea apei libere din spațiul intracelular în LEC, conform gradientului de concentrație, micșorând LIC, cu ratatinare celulară. Invers, hipotonicitatea determină fuga apei în LIC, cu balonizare celulară.

Concentrația serică de Na

În absența găurii osmolare, Na seric este o metodă mai bună pentru măsurarea tonicității față de osmolaritate (care include și osmolii ineficienți – ureea). Deoarece glucoza contribuie la tonicitate, concentrația plasmatică a Na poate fi apreciată doar dacă se cunoaște glicemia. În hiperglicemia diabetică, glucoza este un osmol efectiv care determină mișcarea apei libere din spațiul intracelular în LEC, diluând concentrația plasmatică de Na. După terapie insulinică, glucoza devine un osmol inefectiv pe măsură ce intră în celule și este metabolizată. Astfel, concentrația plasmatică a Na poate fi ajustată, calculând nivelul plasmatic dacă glicemia revine la normal. Relația este bazată pe observația că natremia se reduce cu aproximativ 1,5 mEq/l pentru fiecare creștere de 100 mg/dl a glucozei peste valoarea N (100 mg/dl).

Na corectat = Na măsurat + 0,015 (glicemie – 100)

Natremia corectată este responsabilă de aproximativ 1/2 din osmolii efectivi plasmatici.

Na corectat = (Na efectiv + K efectiv)/apa totală.

Natremia se modifică dacă raportul dintre conținutul cationic și conținutul de apă al organismului se modifică.

Balanța apei libere și tonicitatea plasmatică

Natremia și tonicitatea fluidelor organismului sunt alterate de modificări ale balanței apei libere. Lichidele ingerate și eliminate pot fi împărțite în două compartimente: fluid izotonic și apă liberă (fără electroliți). Fluidul izotonic – concentrație cationică egală cu a plasmei; surplusul sau deficitul nu influențează tonicitatea. Apa scade concentrația serică a Na și tonicitatea. O balanță pozitivă a apei libere determină hiponatremie (hipotonicitate), în timp ce balanța negativă a apei libere produce hipernatremie (hipertonicitate).

Osmoreglarea

Balanța apei controlează concentrația tuturor fluidelor din organism, iar Na determină volumul LEC. Importanță capitală are menținerea constantă a concentrației Na independent de modificările de aport alimentar.

Componentele sistemului osmoreglator:

– vasopresina;
– mecanismul setei – reglează aportul de apă;
– rinichiul – prin mecanismul de concentrație și diluție;
– substanțe tisulare (osmoliți).

Retenția hidrică, hipotonicitatea și balonizarea celulelor este prevenită prin creșterea promptă a excreției renale de apă. Deshidratatarea, hipertonicitatea și ratatinarea celulară sunt împiedicate prin conservarea apei la nivel renal și prin mecanismul setei. Excreția renală a apei este controlată de ADH. Majoritatea celulelor (și în special cele din SNC) au proprietatea de a descărca sau acumula solviți organici (osmoliți), controlând astfel osmolaritatea intracelulară, care, la rândul ei, micșorează modificările volumului celular

a. Fiziologie

În condiții fiziologice (Na seric = 137 mEq/L și osmolaritate plasmatică 285 mOsm/l), AVP plasmatic are valori de 2,5 pg/ml. Nivelurile de AVP sunt proporționale cu tonicitatea plasmatică și sunt nemăsurabile la o osmolaritate serică < 285 mOsm/l (și Na seric < 135 mEq/L). Rinichiul excretă sau reține cantitatea de apă necesară,

astfel încât concentrația Na plasmatic să nu varieze mai mult de 1-2%, reglarea fiind controlată de AVP seric.

Mecanism: filtratul glomerular neabsorbit izotonic în tubul proximal ajunge în nefronul distal, unde NaCl este reabsorbit selectiv, iar apa (fără electroliți) rămâne în lumen. În absența AVP, nefronul distal este impermeabil pentru apă, permițând excreția urinei diluate. Permeabilitatea pentru apă depinde de prezența AVP, astfel încât se realizează echilibrul dintre conținutul lumenal și țesutul interstițial hiperton din medulara renală; rezultatul este eliminarea de urină concentrată. În condiții de hipotensiune arterială sau de contracție volemică, apa este reținută în ciuda unei hipotonicități plasmatice aparente. În această situație este mai importantă menținerea volumului plasmatic, cu stabilitate hemodinamică.

Nivelurile de AVP eliberate sunt mai mari decât cele generate de stimulii osmotici. Deși AVP este mai sensibilă la modificări de osmolaritate, contracția volemică poate genera stimuli mai puternici, depășind efectele inhibitoare ale hipotonicității. În plus, hipovolemia și hipotensiunea arterială stimulează setea, probabil prin creșterea nivelului plasmatic de AGT II. Alți stimuli, prin acțiune pe centrii superiori, stimulează eliberarea de AVP: durerea, stresul emoțional, greața, hipoxia, hipoglicemia, unele medicamente.

b. Mecanisme adaptative în insuficiența de osmoreglare

Ineficiența mecanismului setei, a AVP și a rinichiului de a menține tonicitatea plasmatică în limite normale implică modificări la nivel celular, pentru menținerea volumului celular. Osmolaritatea intracelulară trebuie să fie egală cu cea a LEC; astfel, hipotonicitatea extracelulară determină balonizarea celulelor, iar în condiții inverse se produce deshidratarea celulară.

Tabelul XII

Osmolaritate totală = osm. efectivă (tonicitate) + osm. inefectivă	
Osmolaritate efectivă	– este influențată de manitol, glicină – echivalează cu 2 x (Na^+) + glucoză (mg%)/180 – influențează distribuția apei în spațiul extra- și intracelular
Osmolaritate inefectivă	– nu influențează distribuția apei – influențată de metanol, etilenglicol – echivalează cu uree (mg%)/2,8 + etanol (mg%)/4,6

Mecanismul adaptativ celular este reprezentat de capacitatea celulelor de a-și modifica concentrația/conținutul de solviți. La nivel celular există, în citoplasmă, concentrații relativ mari, de molecule organice mici, osmotic active, numite osmoliți: aminoacizi liberi, polioli și amine metilate. Pierderea de volum a celulelor este atenuată prin acumularea acestor osmoliți, în mediu hiperton; prin eliminarea acestor substanțe, în condiții de hipotonicitate extracelulară, balonizarea celulară este prevenită, astfel încât acest mecanism reprezintă componenta finală a sistemului osmoreglator.

Aceste mecanisme au importanță la nivelul creierului, țesutul cerebral având limite de variație a volumului foarte strânse. Modificări ale conținutului de apă al creierului de peste 10% sunt incompatibile cu supraviețuirea. Reglarea conținutului în solviți al celulelor se realizează în câteva zile; creierul este afectat de alterările brutale ale osmolarității. Hipo- sau hipernatremiile acute pot fi fatale chiar la valori ale Na plasmatic care sunt bine tolerate în condiții de instalare lentă și de menținere cronică. Eliminarea din celulele creierului a osmoliților organici reprezintă ultima barieră de protecție împotriva edemului cerebral cu risc vital. Acumularea acestor compuși în spațiul interstițial cerebral determină simptome neurologice (osmoliții sunt și neurotransmițători). Corectarea prea rapidă a diselectrolitemiilor predispune la leziuni cerebrale. În hiponatremie, trebuie înlocuiți solviții pierduți în faza adaptativă. Dacă acest proces nu este paralel cu creșterea concentrației de Na plasmatic, se produce deshidratarea cerebrală. Invers, în hipernatremie, trebuie eliminați solviții acumulați în faza adaptativă; altfel corectarea intempestivă a hipernatremiei determină edem cerebral.

Hiponatremia

Definiție, etiologie, clasificare

Hiponatremia se definește ca scăderea concentrației Na plasmatic sub 135 mOsm/l.

Hiponatremia izotonă

Hipotonicitatea implică hiponatremie, dar hiponatremia nu este întotdeauna sinonimă cu hipotonicitate.

Pseudohiponatremia apare în situații cu hiperlipoproteinemii importante sau hiperproteinemii (mielom multiplu, boala Waldenström). Cantitatea de Na determinată pe unitatea de volum este scăzută, deși concentrația în plasmă este normală. Explicația constă în faptul că în condițiile amintite se produce o creștere a fazei solide a serului, astfel încât fiecare unitate de volum a serului este reconstituită cu proporțional mai puțină apă fără Na și mai mult „solid" fără Na. Hipervâscozitatea determină aspirarea unui volum redus, cu eroare a determinării Na, rezultând hiponatremie.

a) Administrarea de perfuzii izotone

Administrarea sistemică de fluide izoosmotice sau chiar hipotone (sorbitol, manitol, glicină) în chirurgia ginecologică sau în cea endoscopică a prostatei este una din cauzele importante ale hiponatremiei izoosmotice. Soluțiile desodate folosite, în contact cu fluidul EC pot determina hiponatremie severă cu modificări minime ale osmolarității plasmatice. Aceste substanțe scad nivelul plasmatic de Na mult mai accentuat, comparativ cu un volum egal de apă, deoarece apa se distribuie în toate fluidele organismului, iar substanțele amintite doar în LEC. Depleția sodată preexistentă intervenției chirurgicale agravează hiponatremia postoperatorie, ca și aportul osmotic parenteral sau alimentar redus.

b) Evoluție, tratament

Chiar hiponatremiile severe au un prognostic bun în aceste situații. Se impune monitorizarea osmolarității plasmatice și a sodiului plasmatic.

„Groapa osmolară" este un indicator indirect al concentrației fluidului incriminat; modificarea sa oferă date despre redistribuția, metabolismul sau excreția solvitului. După absorbția de sorbitol poate apărea hipotonicitate adevărată; tratamentul este cel al intoxicației cu apă. Simptomatologia din intoxicația cu glicină implică tratamentul prin dializă, pentru a elimina simultan excesul de apă; se epurează aminoacizii neurotoxici și se previne formarea amoniacului. Hiperamoniemia severă din această situație beneficiază de lactuloză și neomicină. Manitolul absorbit este excretat în urină neschimbat. Pierderile de apă și sare prin diureză forțată se înlocuiesc cu soluție NaCl 0,45% și K pentru evitarea hipovolemiei, a hiponatremiei și depleției de K.

Hiponatremia hipertonă

a) Condiții de apariție

– PEV cu glucoză hipertonă sau manitol 20%;
– hiperglicemia din DZ.

b) Mecanism

Creșterea osmolarității extracelulare determină trecerea apei din celule în sectorul intracelular. Se produce deshidratare celulară. Prin creșterea volumului de apă extracelulară se produce hiponatremia de diluție, deși cantitatea totală de Na din organism este normală. Pentru fiecare 100 mg/dl de glucoză sanguină, Na seric scade cu 1,6 mEq/l.

Hiponatremia hipotonă

a) Definiție

Reducerea simultană a concentrației plasmatice de Na și a osmolarității plasmei.

b) Condiții de apariție

– aport excesiv de apă comparativ cu Na;
– perfuzii cu soluții hipertone.

c) Clasificare

Pe criterii clinice (evaluare clinică a volumului LEC) se descriu:

– hiponatremia hipotonă hipovolemică;
– hiponatremia hipotonă izovolemică;
– hiponatremia hipotonă hipervolemică.

Ingestia psihogenă de apă – condiții de apariție: pacienți cu psihopatii, stres emoțional, care determină ingestia necontrolată de apă și împiedică supresia totală a AVP. Rezultatul este reducerea excreției maximale de apă. În evoluție se produce supresia AVP, cu excreția unor cantități mari de urină diluată.

Hiponatremia hipotonă izovolemică

1) Mecanism

Se întâlnește în condițiile hiperhidratărilor globale, cu exces de apă în LEC, ceea ce determină modificări clinice notabile (mai mult de 1/2 din excesul de apă este intracelular). Se produce hiponatremie de diluție.

2) Circumstanțe etiopatogenice

• În supresia insuficientă a ADH apar psihoze cu potomanie; posibilă afectare a mecanismului setei; rezultatul este intoxicația cu apă.

• Insuficiență renală – reabsorbția electroliților și excreția de cantități crescute de urină hipotonă se mențin până în stadii avansate de boală renală. La o RFG ‹ 10 ml/min. excreția redusă a componentei izotone a urinei determină hiperhidratare și hiponatremie.

• Pierderea de K – pentru a fi clinic semnificativă trebuie să depășească 100 mEq; se produce pierderea de K intracelular; ieșirea K din celulă este parțial compensată de pătrunderea Na; spațiul intracelular devine relativ hipoton, cu migrarea apei spre compartimentul LEC; hipokaliemia crește sensibilitatea receptorilor cerebrali pentru ADH, cu hipersecreția hormonului. Mecanismul hiponatremiei este reprezentat de intrarea Na în celulă, de redistribuția apei, de creșterea cantității de apă; administrarea de diuretice și vărsăturile pot determina un grad de hipovolemie care să mascheze efectele/manifestările hiponatremice date de hipokaliemie.

• SIADH

Definiție

Persistența anormală a secreției de vasopresină în condițiile lipsei de răspuns la mecanismele supresive (hipotonicitate și hipervolemie) și în absența stimulilor normali.

Condiții de apariție

– cauze tumorale: carcinom bronșic, pancreatic, duodenal, sferă genitourinară, sarcom Ewing, limfom;
– afecțiuni respiratorii: pneumonii (virale, fungice, bacteriene), TBC pulmonar activ, astm bronșic, fibroză chistică;

– endocrinopatii: hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenală;
– afecțiuni neuropsihice: traumatisme, infecții SNC, tumori, hemoragii, tromboze, boli degenerative (scleroză multiplă, atrofie);
– medicamente: vincristină, ciclofosfamidă, clofibrat, carbamazepina, clorpropamida, narcotice, nicotina - care stimulează secreția de AVP-analogi ai ADH (oxitocina), AINS, diuretice tiazidice.

În funcție de prototipul secreției de ADH, se descriu 4 forme:

Tipul I (40%):
– secreție aberantă independentă de osmolaritatea plasmatică;
– întâlnită în TBC și în neoplasm bronșic.

Tipul II (30%) – echivalent mai vechi = „sindromul celulei bolnave":
– secreție corelată cu modificările osmolarității plasmatice; elementul patologic este pragul de secreție mult redus (sindromul de „osmostat defect"). În această situație, pragul concentrației de Na este de 125 mEq/l, iar osmostatul funcționează pentru menținerea acestei valori;
– apare în TBC pulmonar activ și în meningite TBC.

Tipul III (15%) – secreție corelată cu osmolaritatea plasmatică, dar supresia totală nu se produce chiar în condiții de hipotonicitate marcată:
– apare în TBC, neoplasm pulmonar, afecțiuni ale SNC.

Tipul IV (15%) – secreția vasopresinei și nivelurile sale plasmatice sunt aparent normale, dar există retenție persistentă de apă.

Mecanism:
– niveluri scăzute de ADH, nemăsurabile;
– existență de analogi structurali ADH;
– potențare de către droguri a efectului celular al ADH (AINS, biguanide).

Particularități:
– cea mai frecventă asociere cu SIADH – neoplasm pulmonar cu celule mici (celulele tumorale conțin granule secretorii). Hiponatremia este prima manifestare a bolii;
– dintre afecțiunile respiratorii, cea mai frecvent asociată cu SIADH este pneumonia pneumococică, mai ales în primele zile. Creșterea pierderilor insensibile și aportul scăzut de apă la pacienți cu stare gravă pot masca hiponatremia produsă de secreția crescută de ADH;
– insuficiența respiratorie acută poate determina eliberare neosmotică de ADH;
– hiponatremia din hipotiroidism se poate asocia cu niveluri crescute de ADH. Cauza – secreție crescută prin stimulare de către modificările debitului cardiac, TA sau a perfuziei cerebrale. Reducerea RFG determină și o componentă renală a hiponatremiei;
– deficiența de glucocorticoizi – aproximativ 30% din pacienți au hiponatremie. Boala Addison poate avea simptomatologia SIADH. Administrarea de AVP suprimă imediat nivelurile crescute de vasopresină, provocând o diureză rapidă. Cauza sindromului este deficiența izolată de ACTH (cortizolul crește clearance-ul apei libere în rinichi);
– droguri.

Ciclofosfamida:
– determină hiponatremie la 4-12 ore de la administrare;
– ingestia crescută de apă, recomandată de obicei (reduce RA, depunere acid uric) predispune la hiponatremie.

Carbamazepina stimulează secreția AVP (reversibilă după administrarea de fenitoin).

Morfina stimulează eliberarea de AVP prin intermediul hipotensiunii arteriale și a greței induse (nu prin acțiune directă).

Droguri care cresc acțiunea ADH la nivel renal:
– dezamino-8-D-vasopresina (dDAVP);
– ocitocina - ambele cresc reabsorbția apei libere în nefron.

Hiponatremia se poate produce când:
– se administrează apă în exces cu ocitocină pentru inducerea travaliului (efect reversibil după oprirea drogului, care are T1/2 scurt);
– dDAVP administrat la bolnavi cu boala von Willebrandt sau cu DI, cu aport hidric excesiv;
– clorpropamida inhibă producerea PGE;
– greața – stimul potent pentru eliberarea AVP ducând la hiponatremie;
– poate fi și consecința hiponatremiei acute;
– intervențiile chirurgicale generează stimuli neosmotici pentru secreția AVP (anestezia, vărsăturile, hipotensiunea arterială, durerea, opiaceele, hipoxia). În prima săptămână postoperator se înregistrează niveluri crescute ale AVP plasmatice; dacă administrăm H_2O în exces se produce hiponatremie;
– SIDA – hiponatremia este frecventă la pacienții cu această boală. În afara complicațiilor bolii, adrenalita din SIDA determină hiponatremie și hipopotasemie.

Manifestări clinice în hiponatremie

Generalități

– intensitatea manifestărilor depinde de viteza de instalare a dezechilibrului;
– edemul cerebral este responsabil de majoritatea semnelor clinice;
– prezența edemelor și a hipovolemiei nu exclude SIADH (secreția crescută de AVP este justificată de stimuli hemodinamici). Cheia diagnosticului este recunoașterea hipovolemiei:
  • anamneză;
  • clinica;
  • uree și acid uric crescute;
  • Na urinar scăzut (‹ 30 mEq/l) la un pacient care ingeră sare este un semn de hipovolemie.

Pacienții cu SIADH sunt hipovolemici, dar apa se găsește predominant intracelular; natriureza inițială maschează hipervolemia. Această hipervolemie subclinică crește clearance-ul de uree și acid uric; rezultă hiponatremie, hipouricemie, uree ‹ 10 mg/dl ridicând suspiciunea unui SIADH (impune cercetare etiologică).

Semnele și simptomele intoxicației cu apă

a) Hiponatremia brutal instalată – semne clinice:
– scăderea ROT, reflexe patologice;
– hipotermie;
– paralizii.
Simptome:
– lipsa setei;
– anorexie, greață, vărsături;
– astenie marcată;
– crampe musculare, fasciculații;
– somnolență, agitație, confuzie;
– delir, convulsii, comă;
– exitus prin herniere transtentorială sau sechele neurologice severe – la scăderi ale Na ‹ 120 mEq/l cu › 1 mmol/ml/oră.

b) Hiponatremia instalată lent (peste 2 zile)
– anorexie, greață, crampe, slăbiciune musculară;
– iritabilitate, deprimare, confuzie;
– stupor, convulsii (mai rar).

Tratamentul hiponatremiilor

Principii generale

– scop = refacerea osmolarității normale și a volumului extracelular;
– vizează cauza atunci când este cunoscută:
– administrare de hormoni (glucocorticoizi, tiroidieni, mineralocorticoizi);
– suprimarea agresiunii externe;
– tratament specific al sindromului edematos;
– corectarea volemiei;
– tratamentul DZ; evitarea PEV cu soluții hipertone;
– restricție hidrică – se aplică în absența unui tratament etiologic (ingestia ‹ decât diureza + pierderi insensibile);
– tratamentul edemului cerebral cu soluții hipertone de Na și furosemid;
– NU se va face corecție rapidă (în special în hiponatremia cronică), deoarece se poate instala sindromul de demielinizare osmotică (mielinoliza pontină). O scădere brutală a Na seric, cu sau fără o afecțiune neurologică subiacentă, determină convulsii și comă chiar pe fond de hiponatremie cronică.

Apare după câteva zile (1–3) de tratament intempestiv, care determină o creștere a Na seric cu peste 12 mEq/l în 24 de ore.

Clinic
– paralizie flască;
– tulburări de vedere;
– diminuarea sensibilității dureroase.

Patogenie – distrugerea tecii de mielină, cu pierderea axonilor și a neuronilor.

Tratamentul hiponatremiei acute

– impune corecție rapidă, pentru prevenirea instalării convulsiilor și a edemului cerebral;
– se crește cu 1-2 mmoli/l/oră până la o creștere cu 5–7 mmoli/l, apoi 0,5 mmoli/l/oră;
– pacienții cu incapacitate de secreție a urinei diluate necesită perfuzii intravenoase cu soluții hipertone și furosemid; pierderile urinare se corectează cu soluție de NaCl 3% (0,5 mmoli/ml) pentru a reface concentrația de Na cu un volum mai mic;
– la pacienții care excretă urină normal concentrată (intoxicație cu apă la psihotici) se impune restricție H_2O.

Tratamentul hiponatremiei cronice

– în hiponatremia cronică asimptomatică riscul iatrogen al corecției este minim; corecția se poate face lent;
– se urmărește normalizarea în decurs de o săptămână;
– rata de corecție este ‹ 12 mmoli/l în prima zi și ‹ 6 mmoli/l/zi ulterior;
– pentru estimarea clearance-ului de apă liberă se poate folosi formula:

Na actual/apă totală = Na normal/X, unde X = volumul de apă necesar pentru normalizarea sodemiei;

Apa totală = 0,6 x greutatea totală;

Apa totală – X = clearance apă liberă ce trebuie realizat.

Se utilizează soluție NaCl hipertonă și furosemid; se măsoară eliminarea urinară de Na și volumul urinar; se înlocuiește Na pierdut cu soluție hipertonă (3%).

Tratamentul hiponatremiei hipovolemice hipotone

- administrarea de soluție NaCl 0,9%, de K, de $NaHCO_3$ sau de glucocorticoizi normalizează natremia;
- indicații – normalizare hemodinamică, uree, creatinină, status mental;
- se tratează ca o hiponatremie cronică (cu tonicitate cerebrală „adaptată").

Normalizarea volemiei poate antrena normalizarea prea rapidă a concentrației Na, cu riscul amintit mai devreme; nu se poate întrerupe reechilibrarea volemiei, soluțiile hipertone favorizează scăderea AVP cu scăderea rapidă a apei din organism; glucocorticoizii administrați în insuficiența corticosuprarenală pot crește și ei rapid natremia. În aceste condiții, pentru controlul secreției de apă poate fi necesară administrarea vasopresinei sau a dDAVP (soluție salină 0,9% și pitresină – durată scurtă de acțiune).

Tratamentul hiponatremiei hipotone hipervolemice

- tratamentul afecțiunii subiacente (insuficiență cardiacă, boală hepatică sau renală) – nu NaCl la pacienții cu edeme;
- diuretic de ansă pentru eliminarea de urină hipotonă;
- evitarea administrării parenterale la comatoși (administrare de cantități minime de lichide);
- administrare orală (dacă este posibilă) = minimă (1 litru/zi).

Tratamentul hiponatremiei hipotone izovolemice

- echivalează cu tratamentul SIADH; la bolnavii la care restricția de lichide este dificilă se administrează furosemid și se crește aportul sodat (care înlocuiește depleția produsă de diuretic);
- determinări succesive ale Na seric și ale greutății;
- de bază – restricția H_2O (aproximativ 60 ml/kg) – 2/3 din necesarul calculat;
- Demeclortetraciclina (Demeclociclina);
  - blochează efectul ADH pe ductul colector (inhibă producerea de cAMP);
  - doza 900-1200 mg/zi; efectul este persistent;
  - reacții adverse – efectul se instalează după 3-5 zile; dezvoltă diabet insipid nefrogen – care permite ingestia apei fără modificări ale natremiei; hepatopatiile cronice cresc nivelul seric la valori nefrotoxice (metabolizare hepatică).

Hipernatremia

Definiție

Creșterea concentrației Na peste 145-148 mEq/l, cu creșterea consecutivă a osmolarității plasmatice.

Survine incomparabil mai rar decât hiponatremia, deoarece un mecanism normal al setei oferă protecție suficientă. Situațiile de risc – vârstnici, comatoși, copii care nu se hidratează.

Mecanisme

- pierderi de apă neînlocuite;
- acumulare de solviți fără apă.

Clasificare, etiologie

Hipernatremia hipovolemică

Mecanism – pierdere de Na și apă (apă › decât Na). Cauzele sunt aproximativ aceleași cu ale hiponatremiei hipovolemice – se pierde fluid hipoton, dar în prima este înlocuit de apă liberă în exces, iar în a doua cu prea puțină apă:

- obstrucția cronică de tract urinar (hipertrofie de prostată) se excretă un volum crescut de urină izotonă (presiune crescută în tractul urinar supraiacent cu scăderea excreției K, hiperkalemie, hipernatremie, azotemie);
- diureza produsă de uree este importantă postoperator, când se administrează exces de proteine hipernatremie;
- encefalopatia hepatică tratată cu lactuloză determină pierderi de fluide izotone;
- diureza osmotică din DZ dezechilibrat negativează balanța Na și apă; hipovolemia secundară depleției sodate este compensată de hiperglicemia care atrage apa în spațiul extracelular.

Hipernatremia hipervolemică – acută și cronică

a) Hipernatremia hipervolemică acută

Mecanism

- infuzie de soluții hipertone (bicarbonat hiperton) – determină deshidratare celulară și expansiune LEC, suficient de severe pentru contracție cerebrală semnificativă, cu hemoragie cerebrală fatală;
- ingestie brutală de NaCl (o lingură = 15g = 260 mEq); doza letală este de 60-90 g.

b) Forma cronică

- în sindroamele edematoase cronice tratate intempestiv cu diuretice de ansă se produce pierdere de fluide izotone (pierderea urinară trebuie înlocuită cu apă);

– înlocuirea pierderilor insensibile este obligatorie, altfel se poate produce hipernatremie;
– în terapia pacienților comatoși, hipernatremia este frecvent hiperosmotică (administrarea de NaCl 0,9% crește puțin LEC, dar crește mult concentrația Na, mai ales în condiții de capacitate de concentrare urinară redusă).

Hipernatremia izovolemică

Apare în condiții de pierderi insensibile accentuate de febră, hipercatabolism, tireotoxicoză.

Diabetul insipid (DI) – variantă de hipernatremie izovolemică.

Se descriu 3 forme:
– DI de tip central, care este complet și incomplet;
– DI nefrogen;
– DI indus de vasopresinază.

1. Diabet insipid de tip central

• Definiție – deficiență de ADH moștenită (autosomal dominant) sau dobândită (traumatisme, chirurgie hipofizară).

• Clinic
– poliurie, polidipsie cu sete intensă;
– debut brutal;
– semnele afecțiunii cauzale.

• Paraclinic – deprivarea de apă și administrarea hormonului determină scăderea volumului urinar, creșterea osmolarității (cu peste 10% după administrarea hormonului).

• Forme – complet și incomplet (poliurie mai ușoară, dar urina este hipotonă).

2. Diabet insipid nefrogen

• Definiție – lipsa de răspuns a rinichiului la acțiunea AVP.

Poate fi congenital (X-linkat) sau dobândit (în boli renale) – poliurie mai ușoară.

Deprivarea de apă determină creșterea nivelului plasmatic al vasopresinei la nivelul adecvat natremiei, dar volumul urinar este egal cu creșterea, iar osmolaritatea urinară este mai mare cu ‹ 10% după administrarea hormonului.

3. Diabet insipid indus de vasopresinază

• Definiție – complicație rară a sarcinii, cu creștere exagerată a vasopresinazei circulante.

• Mecanism
– catabolism crescut al ADH +/– sinteza hepatică insuficientă;
– vasopresinaza circulantă inactivează și hormonul administrat exogen (AVP);
– hormonul sintetic (dDAVP) nu este degradat; scade volumul urinar și crește osmolaritatea urinară; este și test diagnostic.

Cauze de diabet insipid

1. Diabet insipid central

a) Congenital.

b) Dobândit – posttraumatism și posthipofizectomie.

c) Tumori – adenom hipofizar, neoplasme de sân, leucemie, craniofaringiom.

d) Infecții – meningite, encefalite, sindrom Guillain-Barré.

e) Boli granulomatoase – sarcoidoza, TBC, histiocitoza X, boala Hans-Schüller-Christian.

f) Vasculite.

2. Diabet insipid nefrogen

a) Congenital.

b) Dobândit:
– exces de aport exogen de H_2O;
– depleție de Na;
– hipopotasemia, hipercalcemia de orice cauză;
– hipoproteinemia;
– nefropatii cronice:
  – boală polichistică renală;
  – PNC;
  – obstrucție parțială ureterală;
  – IRC terminală;
  – posttransplant;
– siclemia;
– droguri – litiu, demeclortetraciclina, colchicina, amfotericina, vinblastina;
– amiloidoza, mielom multiplu.

3. Diabet insipid indus de vasopresinază

– legat de graviditate.

4. Diagnostic diferențial – polidipsia primară – niveluri de AVP plasmatice normale; osmolaritate plasmatică ‹ 285 mOsm/l.

Simptomatologia hipernatremiei

– este cea a deshidratării celulare (prin fuga apei din celule în LEC hiperosmotic);
– predominant din partea SNC, mai ales în instalare acută (intoxicație cu sare);
  – convulsii, comă;
  – hiperventilație;
  – hiperreflexie;
  – hipertonie;
  – febră mare – până la hemoragie cerebrală.

Exitus la Na seric › 160 mEq.

Instalare lentă (24-36 ore) – acumularea intracelulară de osmoliți organici permite echilibrul LIC/LEC, cu leziune celulară minimă.
– iritabilitate, letargie – comă;
– crize de grand mal;
– +/- simptome și complicații legate de hipovolemia hipertonă – hipotensiune arterială, hemconcentrație – ocluzii vasculare, tromboze venoase, IRA.

Tratament

Obiectiv – restabilirea osmolarității, funcție de gravitate și de mod de instalare.

- administrare de soluții hipotone (NaCl 4,5‰ sau glucoză 5%) în hipernatremia hipovolemică;
- administrare de furosemid în hipernatremia hipervolemică și înlocuirea cu apă a 1/2 din volumul urinar;
- la nevoie, dializă cu ultrafiltrare și soluții cu Na redus;
- hipernatremia normovolemică – soluții glucozate 5%.

Rata de corecție < 12 mEq/l/zi (altfel se produce edem cerebral).

Coma hiperosmolară – NaCl, apoi dextroză 5% maximum 500 ml/oră.

Formula de calcul:

Deficit H_2O = apa totală x Na normal/Na actual, unde apa totală = G x 0,6.

Transportul anionilor și cationilor organici

Secreția elimină substanțele străine exogene și metaboliții endogeni, prin alte mijloace decât filtrarea glomerulară, și facilitează livrarea schimbătorilor de transport către segmentele țintă din interiorul nefronului. Acești compuși organici au diverse origini:

- medicamentele sunt fie acizi organici (penicilina G), fie baze organice (trimetoprim);
- componentele dietei fie sunt ele însele acizi organici sau baze, fie sunt convertite în acestea (compușii fenolici sunt transformați în acizi mai puternici și sunt excretați prin urină);
- substanțele endogene – hormonii steroizi, catecolaminele – sunt transformate în acizi organici și apoi eliminate prin urină;
- produșii de metabolism intermediar – acidul uric și amoniul – sunt acizi organici sau baze.

Transportul anionilor organici

Sunt acizi slabi cu valori ale pKa frecvent sub 7,4; circulă ca anioni, în timp ce în urina acidă îi găsim sub formă nedisociată. Transportul anionilor și cationilor organici se face atât în rinichi, cât și în ficat. Rinichiul este mai eficient în eliminarea compușilor hidrosolubili, iar ficatul pentru eliminarea biliară a compușilor liposolubili. Transportul anionilor se mai produce și în plexul coroid, în corpul ciliar, în tiroidă și în trahee.

Para-aminohipuratul ca prototip de anion organic

a. Generalități

PAH a fost considerat ca prototip al anionilor organici datorită faptului că este secretat într-o proporție importantă, este legat într-o proporție minimă de proteinele plasmatice și metabolizarea sa este neglijabilă. Cantitatea de PAH din urină este semnificativ mai mare față de cea rezultată din filtrare; diferența dintre cantitatea filtrată și cea excretată în urina finală reprezintă PAH secretat.

b. Clearance

În mod normal, PAH nu există în plasmă. Când se administrează în doze mici fracțiunea sa liberă crește, deoarece legarea de proteinele plasmatice este < 25%. În aceste condiții, secreția tubulară este modul principal de eliminare. Extracția PAH după prima trecere este de aproape 90%. Fracțiunea PAH care scapă excreției depinde de raportul dintre perfuzia corticalei față de medulară, de metabolismul PAH și de cantitatea de sânge postglomerular care trece direct în regiunea medulopapilară.

Fluxul plasmatic renal este frecvent exprimat din clearance-ul renal al PAH:

Cl_{PAH} (ml/min.) = U_{PAH} V/P_{PAH}, unde

Cl_{PAH} = clearance PAH

U_{PAH} = concentrația urinară a PAH

P_{PAH} = concentrația plasmatică a PAH

Definirea operațională exactă a fluxului plasmatic renal efectiv necesită corectarea clearance-lui PAH cu coeficientul de extracție Cl_{PAH}/0,9 la om.

Fluxul plasmatic renal derivă din formula:

FPR (ml/min.) = flux plasmatic renal efectiv/(1-hematocrit)

c. Rata maximă a secreției PAH (TmPAH)

Este considerată ca fiind reprezentativă pentru capacitatea de transport activ. Reprezintă o reflectare a masei excretorii tubulare, deci un mijloc de a aprecia funcția tubulară în stările de boală. Studiile efectuate asupra TmPAH nu au reușit să cuantifice variațiile în fixarea de proteine în funcție de concentrație sau să dozeze PAH direct la locul de transport. Rata calculată a transportului PAH maximal este de 77,5 mg/min.

Aspectele generale ale excreției anionilor organici la nivel renal

Tubul proximal este sediul primar de transport pentru anionii organici. Procesele tubulare se disting prin căile diferite de acțiune; PAH este secretat și reabsorbit, uratul este secretat și reabsorbit prin mecanisme facilitate, iar salicilatul este secretat și reabsorbit printr-un proces de difuziune

simplă. Procesul de transport tubular este ilustrat de PAH, care este preluat de un sistem cărăuș după prezentarea sa la nivelul suprafeței celulei bazolaterale. Factori multipli influențează preluarea PAH și a altor anioni organici, incluzând afinitatea transportorului și capacitatea sa, precum și viteza de disociere a anionilor de proteine. Când operează în tandem, aceste componente ale sistemului pot determina o extracție completă a PAH la prima trecere. Nu este cazul tuturor anionilor organici, la care un compus cu afinitate limitată pentru transportor (ca roșu fenol), determină extracție incompletă. Clearance-ul pentru roșu fenol crește de circa 1,4 ori când proteinele plasmatice sunt înlocuite cu dextran. Concluziile au sugerat existența unei distribuții inegale a transportorilor, cu afinitate comună, de-a lungul tubului proximal.

Secreția PAH depinde de abilitatea pompei de Na^+ de a menține un gradient, pentru intrarea în interstițiu a dicarboxilaților (alfa-cetoglutarat, glutarat) cotransportați cu Na^+. Depozitele celulare de dicarboxilați sunt suplimentate cu cantitățile absorbite din fluidul tubular. Dicarboxilatul intracelular este schimbat cu PAH interstițial pentru a completa preluarea PAH în celulă. PAH trece apoi în lumen la schimb cu alt anion (Cl^-, urat sau OH^-). Acest mecanism permite menținerea unei concentrații intracelulare a PAH de câteva sute de ori mai mare.

Un exemplu mai bun pentru reabsorbția tubulară a anionilor organici este evident în modelul de excreție a salicilatului (2-hidroxibenzoat) și a metabolitului său, saliciluratul (2-hidroxihipuratul). La concentrații plasmatice scăzute, excreția salicilatului depășește cantitatea filtrată, dar pe măsură ce concentrația crește, rata excretorie scade sub cea a filtrării (adică reabsorbția netă depășește secreția netă). Acest mecanism este dependent de pH, excreția salicilatului scăzând brusc în urina acidă. Procesul secretor activ este saturabil, în timp ce procesul de reabsorbție pasivă nu este limitat. Reabsorbția pasivă a saliciluratului este mai puțin extensivă și mai puțin dependentă de pH comparativ cu cea a salicilatului. Permeabilitatea membranei luminale la PAH și la alți anioni organici este semnificativ mai mare decât permeabilitatea nemediată a membranei bazolaterale. Intrarea se face printr-o mișcare de conducție care necesită mediere. Preluarea PAH de către veziculele marginii în perie este saturabilă și sensibilă la probenecid, ceea ce sugerează un proces mediat. Există un schimbător de ioni, neutru din punct de vedere electric, pe membrana luminală. Acest schimbător acceptă o largă varietate de anioni, atât anorganici (Cl^-, Br^-, HCO_3^-, OH^-), cât și organici (lactat, urați).

Substanțe endogene

Adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc)

Excreția renală a AMPc și GMPc depinde de producția lor în celulele tubulare renale ca răspuns la stimularea adenilatciclazei sau a guanilatciclazei.

Sărurile biliare

Ficatul transportă acizi organici din sânge în bilă, într-o manieră asemănătoare cu cea a rinichiului; eficiența acestui proces hepatic definește nivelul de expunere a rinichiului la acești compuși. În insuficiența hepatică substanțe ca sărurile biliare ating concentrații sistemice suficiente pentru ca transportorii renali să intervină în eliminarea lor. O parte din acești compuși sunt nefrotoxici, iar gradul de expunere tubulară poate explica predispoziția pacienților icterici pentru dezvoltarea IRA de diverse cauze.

Prostaglandinele

Rinichiul este implicat în clearance-ul local și sistemic al tipurilor de PG. Prostaglandinele sunt produse abundent în celulele interstițiale medulare, în celulele tubilor colectori și în vasele de sânge. Prostaglandinele circulante sunt legate strâns de proteine și, pentru a intra în spațiul tubular, trebuie să sufere *secreție tubulară*.

Transportul PG se face printr-un mecanism secretor similar cu cel al PAH. În veziculele membranei bazolaterale transportul PG este stimulat de diferența gradientelor de H^+ (eflux H^+ › influx H^+) și nu de gradientul de sodiu (Na^+ eflux › Na^+ influx). Aceste procese de transport contribuie la clearance-ul sistemic al PG și facilitează recapturarea PG medulare vitale pentru receptori luminali cu sensibilitate de specie localizați pe ramul gros ascendent, în aparatul juxtaglomerular și în sistemul de ducte colectoare.

Substanțele metabolice

Tubulii renali transportă produși intermediari de metabolism proteic, lipidic, glucidic, precum și aminoacizi anionici sau cationici. Transportul în celulele membranei bazolaterale a tubilor renali este responsabil pentru intrarea în celulă a acestor substanțe. Acest transport „de curățire" generează substrat energetic vital pentru metabolismul tubilor proximali. Anionii organici endogeni care sunt încă utili pentru organism sunt reabsorbiți.

Substanțe uremice

Reducerea masei nefronice crește secreția de anioni organici per nefron. Acest răspuns secretor adaptativ este temperat în insuficiența renală avansată, datorită competiției de transport între anionii organici acumulați, în special cei din clasa

hipuratului. Astfel se poate explica efectul uremiei de atenuare a transportului tubular al diureticelor de ansă de tip furosemid. Aceşti anioni organici acumulaţi diminuează eficienţa operaţională a PAH ca măsură a fluxului plasmatic renal. Transportul cationilor organici este puţin modificat în această situaţie.

În azotemie, *fixarea de proteine* a anionilor organici scade, în special pentru drogurile acide, ca fenitoina şi furosemidul. Acest fenomen creşte fracţiunea nelegată a drogului, crescând astfel expunerea tisulară. Hemodializa îndepărtează o parte din anionii organici cunoscuţi a influenţa fixarea de proteine, iar în postdializă se produce o creştere în fixarea de proteine. Acesta este cazul fenitoinei, pentru care alterările iniţiate de dializă în fixarea de proteine pot contribui la o creştere a frecvenţei convulsiilor la pacienţii la care s-au administrat doze terapeutice.

Factorii care modifică excreţia urinară a anionilor organici

Volumul fluidului extracelular

Hipovolemia scade secreţia anionilor organici, hipervolemia le creşte secreţia.

pH-ul urinar

Membranele celulare sunt mult mai permeabile pentru speciile nedisociate neutre ale acizilor şi ale bazelor organice decât pentru anionii sau cationii conjugaţi. Rata fluxului şi dependenţa de pH a excreţiei compuşilor se datorează difuziunii pasive dependente de concentraţie a nucleului neionizat a unui acid liposolubil anorganic dat; forma ionizată este puţin permeantă. În sânge şi în urina alcalină, mai mult de 99% din moleculele de PAH (pKa 3,8) sunt ionizate, în timp ce în urina acidifiată maximal (pH 4,5) sunt ionizate doar 85%.

Reabsorbţia PAH din urină creşte în urina acidifiată maximal, reflectând absorbţia neionică. pKa nu este singurul determinant al transportului pasiv, *coeficientul de partiţie* al moleculei jucând un rol de importanţă egală în clearance-ul unui compus. Dacă acizii şi bazele nedisociate nu se dizolvă în membranele lipidice, atunci nici un nivel al acidificării urinei sau al alcalinizării sale nu poate creşte reabsorbţia. Aceasta este situaţia acidului uric: în ciuda unui pKa (5,7) favorabil pentru nedisocierea extensivă în urină, acidul nedisociat este atât de insolubil în lipide, încât alcalinizarea intensă a urinei are o influenţă minimă asupra excreţiei acidului uric. Excreţia globală renală a acizilor şi a bazelor organice liposolubile depinde de două caracteristici fizicochimice ale moleculelor respective: pKa şi solubilitatea în lipide a formei lor nedisociate.

Fixarea de proteine

Numeroase substanţe anionice sunt fixate de proteine, în special de albumină. *Gradul de legare* depinde de concentraţia anionului şi a proteinelor şi de afinitatea constantă a anionului pentru proteină. Filtrarea este virtual abolită dacă există o fixare extensivă de proteine; afinitatea crescută pentru fixare nu micşorează predictibil rata de secreţie tubulară. Deoarece numai anionii liberi pot fi transportaţi, imediat ce anionul liber dispare din plasmă este înlocuit cu un anion dislocat de pe complexul anion-proteină, care acum devine utilizabil pentru secreţie. Astfel, secreţia se poate produce, dar concentraţia plasmatică este menţinută constantă.

Secreţia unui anion organic este proporţională cu cantitatea prezentată mecanismului de transport până când acest mecanism este saturat. Crescând concentraţia liberă a acestei substanţe, cum se întâmplă în modificarea fixării de proteine, ar trebui să crească clearance-ul său.

O altă consecinţă a alterării legării de proteine este o modificare în *volumul de distribuţie a anionului*. Substanţele cu grad înalt de fixare proteică rămân intravascular, dezvoltând astfel un volum mic de distribuţie. Această localizare intravasculară determină o încărcătură mare pentru extracţia de către transportorii hepatici sau renali.

Pe măsură ce fixarea de proteine scade pentru substanţe cu fixare mare, ca furosemidul, se produce un *efect aparent paradoxal de scădere a excreţiei renale*. Efectul farmacologic extrarenal al compusului, care este legat de concentraţia liberă a drogului, va fi mai mare în hipoalbuminemie şi va dura mai mult datorită excreţiei întârziate. Semnificaţia clinică a acestui fapt este greu de prevăzut, deoarece clearance-ul extrarenal al compusului poate creşte în faţa unei excreţii renale reduse, cu efect compensator.

Rata fluxului urinar

Rata fluxului urinar influenţează puternic excreţia renală a substanţelor care suferă absorbţie pasivă. Pe măsură ce rata fluxului urinar scade, concentraţia solviţilor creşte în tandem cu timpul de contact tubular, generând condiţii favorabile pentru reabsorbţie crescută; inversul este valabil pentru o rată crescută a fluxului urinar. Deoarece lipidele sunt principalii constituenţi membranari, una dintre determinantele majore ale ratei de reabsorbţie este *solubilitatea în lipide* sau *coeficientul de partiţie* al compusului respectiv. Clearance-ul pentru barbiturice variază direct cu rata fluxului urinar, fiindcă permeabilitatea acestor substanţe este apreciabilă. Excreţia salicilatului creşte la un pH urinar constant alcalin – dacă rata fluxului urinar creşte.

Electroliții plasmatici

Compoziția în electroliți a lichidului extracelular influențează transportul renal al anionilor organici. Modificări în concentrația extracelulară a Na^+ sau a K^+ pot influența transportul PAH. *Acidoza severă* scade, iar *alcaloza* crește rata de excreție a anionilor organici.

Hormonii

a. *Hipofizectomia* scade transportul maximal al PAH *in vivo* și *in vitro*, legat probabil de atrofia tubulară, secundară nivelului scăzut de hormon de creștere sau de TSH.

b. *Hormonii adrenocorticali* nu influențează direct transportul anionilor organici, dar influențează transportorii prin inducerea de modificări în volumul lichidului extracelular.

c. *PTH* stimulează transportul PAH în suspensii de corticală renală.

Efectul natriuretic al anionilor organici

Anionii organici puțin reabsorbiți, ca PAH, infuzați în cantități mari în timpul măsurătorilor pentru TmPAH, forțează excreția cationilor; se produc: *o creștere a ratei de excreție a* Na^+ *și a apei*, ca rezultat al reabsorbției limitate a PAH, și *o excreție crescută a* K^+, ca urmare a hiperpolarizării nefronului distal. Administrarea de antibiotice puțin reabsorbabile (carbenicilina și ticarcilina) produce hipokaliemie ca răspuns la o încărcătură excesivă de substanțe cu sarcină negativă. În postul prelungit și în cetoacidoza diabetică, acizii organici produși endogen determină excreția cationilor și a apei.

Transportul uraților

Acidul uric reprezintă o problemă specială la om din cauza solubilității sale limitate și a absenței uricazei pentru a oxida acidul uric la allantoină, un compus mult mai solubil.

Proprietățile acidului uric

Acidul uric este o trioxipurină compusă dintr-o substructură (nucleu) pirimidinică și imidazolică. Oxigenul este situat în pozițiile 2, 6 și 8 ale inelului purinic. Acidul uric este un acid slab datorită, în principal, ionizării atomului de hidrogen din poziția 8 a inelului imidazolic (pKa 5,75). Hidrogenul din poziția 3 a inelului pirimidinic (pKa 10,3) rămâne nedisociat la valorile de pH ale lichidelor intra– și extracelulare la om. Forma ionizată a acidului uric, *uratul monosodic*, este forma predominantă la pH 7,4 și reprezintă 98% din acidul uric în plasmă, lichid extracelular și lichid sinovial. Mai puțin de 5% din acidul uric este legat de proteinele plasmatice.

În plasmă, saturația cu urat monosodic survine la concentrații care depășesc 6,8 mg/dl la 37^0C. Acidul uric este mai solubil în urină decât în apă, datorită prezenței în urină și a altor compuși, ca ureea, proteinele și mucopolizaharidele. pH-ul urinar afectează atât proporția de acid uric existent sub formă de urat, cât și solubilitatea sa. La un pH de 5 urina este saturată la concentrații de acid uric cuprinse între 6 și 15 mg/dl, în timp ce la pH 7, saturația este atinsă doar la concentrații apropiate de 200 mg/dl.

Generarea acidului uric

Acidul uric este produsul final de metabolism al purinelor la om. Cantitatea de acid uric și concentrația sa în fluidele organismului sunt determinate de balanța dintre ratele producției și excreției. La adultul normal, *pool*-ul de acid uric este estimat a fi 1,2 g, cu o rată a *turnover*-ului de aproximativ 0,7 g/zi, ceea ce indică un depozit rapid reînnoit. Aproximativ 2/3 din *turnover*-ul zilnic al acidului uric este eliminat prin excreția urinară, iar 1/3 este secretat în intestin prin secrețiile biliare, gastrice și intestinale; în intestin, acidul uric este degradat de bacteriile colonice, proces denumit *uricoliză*.

Acidul uric poate fi produs din conversia metabolică a purinelor exogene (alimentare) și endogene. Purinele alimentare reprezintă o sursă importantă de acid uric. 50% din purinele ARN și 25% din purinele ADN ingerate sunt absorbite și excretate în urină ca acid uric. O dietă bogată în purine se va reflecta în nivelul plasmatic și urinar al acidului uric. Purinele endogene sunt sursa majoră de acid uric, producția acestuia crescând proporțional cu biosinteza purinelor și căile de reutilizare. Metabolismul purinelor și producția de acid uric implică trei procese: biosinteză, reutilizare și degradare. Acidul uric se formează predominant în țesutul hepatic.

Transportul renal al uratului

Rata excreției de urat este direct dependentă de concentrația plasmatică a uratului.

a. Filtrarea

Uratul este filtrat liber.

b. Reabsorbția

Uratul este reabsorbit în proporție mare, excreția fracționată a uratului fiind la om în medie de 7-12%. Procesul are loc înainte de tubul contort distal, probabil în *porțiunea inițială a tubului contort proximal*. Mărimea precisă a procesului de reabsorbție nu este cunoscută. Uratul filtrat este reabsorbit în proporție de 98-100%; cea mai mare parte din uratul urinar provine din secreția tubulară. Datele cantitative se bazează pe experimentele cu pirazinamidă. Metabolitul activ al pirazinamidei este acidul pirazinoic, care inhibă

secreția uratului, dar poate crește și reabsorbția netă a uratului, cel puțin la concentrații plasmatice reduse. Administrarea de pirazinamidă reduce excreția de acid uric, cu creșterea concentrației plasmatice a uratului. Probenecidul inhibă reabsorbția uratului și produce uricozurie; la om poate inhiba și secreția de acid uric.

c. Secreția

Majoritatea uratului urinar provine din secreție.

d. Reabsorbția postsecretorie

40-50% din cantitatea filtrată, secretată în tubul proximal și, posibil, și în segmente mai distale, este apoi reabsorbită.

Mecanismele de transport transcelular al uratului

Reabsorbția se face printr-un proces activ de schimb de anioni localizat pe membrana luminală. Transportorul mediază intrarea uratului în celulă la schimb cu un număr de anioni, incluzând HCO_3^-, OH^-, Cl^-, lactat, hipurat, dicarboxilat, ion pirazinoat, care se mișcă conform gradientului lor electrochimic în lumenul tubular. Gradientele adecvate pentru acest proces sunt stabilite indirect, prin energia chimică stocată în gradientul de Na^+, prin schimbătorul luminal Na^+/H^+ sau Na^+/anion de-a lungul membranei luminale sau bazolaterale.

Secreția tubulară proximală este dependentă de concentrația de urat în mediul peritubular. Există un proces de transport saturabil; există cărăuși diferiți pentru urat și PAH. După ce intră în celulă cu acești cărăuși, uratul trece în lumen cu un transportor care operează prin cotransportul cu cationi și anioni. Interacțiunile dintre urat și alți anioni pe schimbătorii localizați la nivelul membranelor bazolaterale și luminale sunt complexe și pot explica efectele paradoxale ale agenților de a scădea excreția uratului la doze joase și de a crește excreția la doze mari.

Factori care afectează manevrarea renală a uratului

a. Volumul fluidului extracelular

Excreția acidului uric este crescută de expansiunea LEC și invers. Aceste efecte sunt rezultatul acțiunii LEC pe fluxul de reabsorbție al uratului: reabsorbția crește cu contracția volemică și scade cu expansiunea volumului LEC.

b. Rata fluxului urinar

Are un efect minim asupra secreției.

c. pH-ul urinar

Afectează solubilitatea acidului uric; când pH-ul scade, crește proporția de acid uric neionizat, care este slab solubil. În urina alcalină, compusul disociază într-o formă mai solubilă (urat).

d. Creșterea încărcăturii de urat

Excreția uratului crește proporțional cu concentrația plasmatică și în încărcătura de urat.

e. Hormonii

(1) *Angiotensina și norepinefrina* produc o reducere marcată a clearance-ul uratului, reducere paralelă cu efectul pe fluxul renal sanguin. Reducerea excreției de urat nu se face prin modificări ale ratei de filtrare glomerulară sau prin modificări de clearance osmolar, ci prin flux reabsorbtiv crescut în tubul proximal determinat de acești hormoni.

(2) *Estrogenii* sunt cauza discrepanței dintre valorile acidului uric sanguin între cele două sexe: la bărbații tratați cu estrogeni se produce hiperuricozurie.

(3) *Glucocorticoizii, mineralocorticoizii și PTH* nu au efect direct pe metabolismul uratului, cu excepția posibilelor modificări volemice pe care le pot induce.

f. Echilibrul acido-bazic și metaboliții endogeni – descris la EAB

(1) *O scădere* a excreției de acid uric se observă în *acidoza respiratorie severă*, în *cetoacidoza diabetică*, în *alcaloza metabolică*, prin modificări simultane ale volumului extracelular sau ale altor metaboliți care afectează reabsorbția sau secreția acidului uric. Lactatul și ß-hidroxibutiratul reduc excreția renală de urat prin inhibiția fluxului secretor; nivelurile plasmatice ridicate ale acestor anioni la pacienții cu cetoacidoză diabetică pot explica retenția de acid uric, printr-un efect independent de acidemie. Efortul reduce excreția de acid uric prin creșterea lactacidemiei.

(2) *Hiperlactacidemia* de orice cauză, inclusiv abuzul de etanol, cetonuria cu lanțuri ramificate (alcaptonuria), pierderea marcată în greutate la obezi, stresul termic, intoleranța ereditară la fructoză pot fi asociate cu scăderea excreției de acid uric.

(3) Câțiva metaboliți endogeni cresc excreția acidului uric, incluzând *glucoza* (hiperglicemia) și glicina.

g. Agenți farmacologici: hiperuricemianți și hipouricemianțe.

Hiperuricemia se poate produce prin creșterea reabsorbției sau prin scăderea secreției de urat; creșterea secreției sau scăderea reabsorbției determină hipouricemie.

(1) Medicamente care *scad excreția renală de urați* și produc *hiperuricemie*

Substanțe care inhibă secreția:

– salicilații (la concentrații mici, 5–10 mg/dl);
– pirazinamida;
– acidul nicotinic;

– etambutol;
– etanol (prin producţia de lactat);
– anumite diuretice „secretate" – furosemidul.

Substanţe care stimulează reabsorbţia:
– cele mai multe diuretice (indirect, prin volum LEC diminuat);
– tiazidicele;
– clortalidona;
– furosemidul;
– acidul etacrinic;
– acetazolamida;
– triamteren;
– amiloridul;
– organomercuriale;
– manitol (şi alte diuretice osmotice);
– intoxicaţia cronică cu plumb;
– intoxicaţia cronică cu beriliu.

(2) Substanţe care *cresc excreţia renală de uraţi* şi produc *hipouricemie*

Substanţe care stimulează secreţia:
– glicina.

Substanţe care inhibă reabsorbţia:
– probenecid;
– sulfinpirazonă;
– salicilaţii (în concentraţii >l5mg/dl ser);
– fenilbutazona;
– substanţele de contrast;
– glicerilguaiacolat;
– manitol;
– majoritatea diureticelor (acut înainte de contracţia volumului LEC);
– diuretice noi (uricozurie persistentă, în pofida contracţiei volumului fluidului extracelular);
– ticrinafen – acidul ascorbic (doze >4g);
– glicopirolatul;
– clorprotixen.

(3) Pirazinamida, probenecidul, fenilbutazona şi salicilaţii au efecte *paradoxale* asupra secreţiei de acid uric. La doze mici, aceşti agenţi produc retenţie de acid uric ca rezultat al inhibiţiei excreţiei de uraţi; la doze mari, aceşti agenţi inhibă şi reabsorbţia şi determină o excreţie crescută.

(4) *Diureticele* au, de asemenea, efecte paradoxale. Administrarea pe termen scurt atât a tiazidicelor, cât şi a diureticelor de ansă creşte excreţia de acid uric. Administrarea pe termen lung determină o diminuare a excreţiei şi hiperuricemie datorită hipovolemiei. Hiperuricemia şi reducerea excreţiei de acid uric sunt prevenite dacă pierderile de sare şi apă determinate de diuretice sunt înlocuite. Diureticele transportate în urină intră în competiţie cu secreţia de urat şi determină o scădere a excreţiei de acid uric.

(5) Unii agenţi de contrast sunt uricozurici. Acest efect uricozuric ar putea contribui la dezvoltarea potenţială a IRA indusă de substanţele de contrast.

Transportul cationilor organici

Generalităţi

Sunt *amine primare, secundare, terţiare sau săruri cuaternare de amoniu.* Conţin un atom de nitrogen şi *sunt încărcate pozitiv la pH fiziologic.* Secreţia activă şi absorbţia specifică mediată a cationilor organici se produc la nivelul *tubului proximal.* Deşi mecanismele specifice de transport sunt distincte, cationii organici sunt excretaţi după un model similar cu cel pentru anioni. Un număr de cationi organici au rate de clearance renal extrem de ridicate şi, când există în concentraţie redusă, sunt aproape complet extraşi din sânge, în timpul primului pasaj prin rinichi; *clearance-ul lor aproximează fluxul plasmatic renal. Mecanismul secretor* este saturabil şi subiect de inhibiţie competitivă. Cationii organici sunt reabsorbiţi prin difuziune pasivă, neionică sau prin procese reabsorbtive specifice.

Clearance-ul pentru tetraetilamoniu (TEA) este identic cu cel pentru PAH, ceea ce indică o extracţie aproape completă la prima trecere.

Localizare

Secreţia cationilor organici este heterogenă de-a lungul tubului proximal; secreţie organică minimală are loc şi în *tubul distal*.

Mecanisme de transport tubular

Transportul se face prin *difuziune pasivă neionică*. Excreţia cationilor organici poate fi *crescută* fie prin creşterea ratei fluxului urinar, fie prin acidifierea urinei, în timp ce alcalinizarea urinei *reduce* excreţia cationilor. Este demonstrat *un transport tubular bidirecţional prin mecanism de cărăuş*. Reabsorbţia tubulară netă a colinei se produce la concentraţii endogene scăzute, iar secreţia netă apare la infuzia experimentală. Alţi cationi organici secretaţi în tubul proximal cresc excreţia de colină prin blocarea fluxului reabsorbtiv. Cationii organici sunt transportaţi de-a lungul epiteliului tubular proximal; cărăuşi specifici există la nivelul membranei bazolaterale şi luminale a celulelor epiteliale tubulare. Intrarea cationilor organici în lumenul tubular este un proces consumator de energie. Este descris un mecanism în doi paşi pentru secreţia cationilor organici: substratul ajunge în celulă la nivelul membranei bazolaterale, prin difuziune, facilitată pe baza diferenţei de încărcare electrică transmembranară. Substratul există în celulă în compartimentul luminal, la schimb pentru cationii organici luminali. Ulterior apare o sechestrare intracelulară marcată pentru unii cationi organici.

a. Transportul de-a lungul membranelor celulare bazolaterale

Primul pas în secreţia cationilor organici implică preluarea prin membranele celulare bazolaterale. Transportul bazolateral al cationilor organici este *un fenomen pasiv mediat prin cărăuşi, dependent de potenţialul electric transepitelial* şi de temperatură. Este redus de: anoxie, administrarea de inhibitori ai metabolismului celular, încărcare celulară cu un cation asemănător sau prezenţa extracelulară a altor cationi organici. Transportul cationilor organici de-a lungul membranei bazolaterale în tubii proximali se produce printr-un proces de contraschimb, mecanism influenţat în parte de diferenţa de potenţial bazolateral predominant electronegativă.

b. Transportul de-a lungul membranei celulare apicale

Există un mecanism de cărăuş. Spre deosebire de membrana bazolaterală, preluarea cationilor la nivel apical este neutră. Secreţia luminală este mediată de un proces de schimb neutru între cationii organici şi H^+, generat de un gradient de H^+ dinspre lumen spre celulă, de un gradient organic dinspre celulă spre lumen sau de ambele. Aceste gradiente pot fi furnizate de secreţia H^+ prin intermediul schimbului Na^+/H^+. Procesul se bazează pe gradientul electrochimic pentru Na^+, de-a lungul membranei celulare apicale şi prin concentraţia intracelulară de cationi organici atinsă de transportul prin membrana bazolaterală. Acest concept poate explica şi efectul inhibitor al oubainei pe secreţia cationilor organici. Ca rezultat al inhibării Na^+-H^+-ATP-azei de către oubaină, gradientul electrochimic pentru transportul Na^+ de-a lungul membranei apicale scade, generând şi scăderea schimbului Na^+/H^+.

c. Sechestrarea intracelulară a cationilor organici se produce prin mecanisme nemediate de membranele plasmatice.

d. Un model obişnuit de sistem de transport de cationi organici are pasul iniţial de intrare mediat prin ***difuziune facilitată*** generată de potenţialul membranar bazolateral. Mişcarea prin celulă implică difuziune citoplasmică şi sechestrarea elementelor celulare. Ieşirea din celulă se face prin intermediul unui sistem de ***antiporter neutru cation organic/H^+***. Necesarul de energie metabolică survine la două niveluri: intrarea în celulă, dependentă de potenţialul de membrană, şi ieşirea, cuplată cu Na^+-K^+-ATP-aza prin schimbul Na^+/H^+.

5. Metabolismul renal al anionilor şi cationilor organici

Tabelul XIII: Cationi transportaţi tubular

Substanţe endogene	Xenobiotice
– acetilcolina – colina – creatinina – dopamina – epinefrina – histamina – 5-hidroxitriptamina – N-metilnicotinamida (NMN) – riboflavină – serotonina – tiamina	– amiloridul – atropina – cimetidina – cisplatina – dihidromorfina – efedrina – guanfacina – isoproterenol – levamisol – meperidina – mepiperfenidol – morfina – procainamida – ranitidina – chinina, chinidina – TEA – triamteren – trimetoprim

Rinichiul este capabil de glucuronoconjugare, sulfatare şi conjugare cu glutation; secreţia reală a compuşilor supuşi acestor procese poate fi supraestimată. Oxidarea şi reacţiile de conjugare transformă cationii în nuclee anionice, care urmează calea anionică de eliminare.

Compuşi transportaţi pe ambele căi (anionice şi cationice)

1. Unele substanţe sunt transportate pe ambele căi (exemplu: **creatinină**). O fracţie semnificativă a creatininei tubulare totale derivă din secreţia netă tubulară. Clearance-ul creatininei aproximează RFG, mai ales când aceasta este redusă cronic. Secreţia creatininei la femei poate creşte prin administrarea de testosteron. Secreţia creatininei este redusă de anionii organici (incluzând salicilaţii în doze mari şi PAH), de chinină, de cimetidină şi de trimetoprim. La pacienţii care primesc aceste droguri, clearance-ul creatininei va scădea paralel cu secreţia tubulară şi cu creşterea secundară a creatininei serice. Administrarea de cimetidină scade proporţionalitatea dintre clearance-ul de creatinină şi RFG reală.

2. În afară de creatinină, **cimetidina** este transportată atât pe calea anionică, cât şi pe cea cationică; chinina poate aboli secreţia de cimetidină, probenecid. Deşi probenecidul reduce clearance-ul renal al cimetidinei, nivelurile plasmatice de cimetidină nu se modifică, datorită unei creşteri simultane a clearance-ului extrarenal al acesteia.

3. Implicații clinice ale competiției pentru secreția tubulară a cationilor și anionilor organici

Competiția poate determina scăderea eliminării urinare și creșterea plasmatică a nivelului unuia sau ambelor droguri. Acest fenomen a fost descris la administrarea antagoniștilor H_2 sau a trimetoprimului simultan cu procainamida. Probabilitatea afectării clinic semnificative este mai mare la vârstnici sau la pacienții cu funcție renală compromisă. Competiția cimetidinei sau a trimetoprimului pentru secreția de creatinină poate duce la o creștere a concentrației creatininei plasmatice; la bolnavii care primesc aceste medicamente creatininemia nu mai indică disfuncționalitatea renală. Diureticele anionice și cationice sunt legate într-o proporție mare de proteine și astfel ajung în lumen prin transportorii din tubii proximali. Administrarea probenecidului cu aceste diuretice întârzie secreția metolazonei și răspunsul natriuretic consecutiv, în ciuda creșterii semnificative simultane a nivelurilor plasmatice. Furosemidul se comportă de o manieră asemănătoare; odată intrat în spațiul luminal, produce un răspuns standard al natriurezei.

Transportul renal al fosfatului

În condiții normale există un echilibru al fosfatului: cantitatea de fosfat ingerată este egală cu excreția. Ingestia zilnică variază de la 800 la 1500 mg/zi, în funcție de ingestia unor alimente cu conținut ridicat de fosfat; produsele lactate, carnea, cerealele. Prin rinichi se elimină aproximativ 65% din cantitatea de fosfat ingerată, cantitatea restantă eliminâdu-se prin fecale. Cantitatea totală de fosfat din organism este de 500-800 g, 90% fiind conținută și în schelet și 10% în țesuturile moi. *Fosfatemia à jeun* este 2,5-4,5 mg/dl: valori mai mari sunt normale postprandial și la copil. În sânge, 20% din fosfat este legat de proteine, iar restul de 80% este egal din punct de vedere al concentrației cu nivelul găsit în ultrafiltratul glomerular; 80% din fosfatul ultrafiltrat este reabsorbit tubular. Reabsorbția se face asemănător glucozei: există o capacitate maximă de transport, după care excesul de fosfat nu mai este reabsorbit, ajungând în urina finală. 3/4 din reabsorbție are loc la nivelul TCP, 1/4 în *pars recta* a TCP. Ansa Henle și nefronul distal sunt impermeabile la fosfat. Reabsorbția este dependentă de Na, se face prin mecanism de cărăuș membranar, la nivelul marginii în perie care limitează Tm al fosfatului cu aport de energie furnizat de Na/K/ATP-aza localizată la nivelul membranei bazolaterale a celulei. Gradientul transmembranar realizat de Na facilitează reabsorbția fosfatului, dar și a aminoacizilor și glucozei. Existența fosfatului sub două forme – monovalentă (acidă) și bivalentă (alcalină) – face ca transportul fosfatului să fie corelat și cu modificările pH-ului sanguin.

Factorii care reglează excreția fosfaților

1. Ingestia redusă de fosfat crește reabsorbția, ingestia crescută scade reabsorbția.

2. Parathormonul are rol esențial în reglarea reabsorbției P: administrarea de PTH scade, iar paratiroidectomia crește reabsorbția P. Nivelul calcemiei are rol **indirect**, prin feedback-ul de control al PTH și **direct** prin creșterea influxului intracelular de Ca (indusă de PTH), care inhibă formarea AMPc, deci efectul fosfaturic al PTH.

3. Creșterea fosfaturiei este indusă și de gluconeogeneză (stimulată de PTH, glucagon, calciu, AMPc, acidoza cronică, denutriție, corticosteroizi și inhibată de insulină, hormoni tiroidieni, STH, catecolamine).

4. Factorii care modifică natriureza vor modifica și fosfaturia: hipervolemia crește fosfaturia, hipovolemia scade fosfaturia.

5. Diureticele cresc fosfaturia; pe primul loc se află acetazolamida – prin efect predominant la nivelul TCP asupra Na.

Transportul renal al glucozei

Rinichiul este capabil să reabsoarbă aproape toată cantitatea de glucoză din lichidul tubular: mai puțin de 0,05% din glucoza ultrafiltrată este excretată în urină.

Conceptul transportului tubular maxim (Tm)

Din cele 180 g glucoză filtrate în 24 de ore mai puțin de 180 mg vor fi excretate prin urină, cantitatea cea mai mare de glucoză fiind reabsorbită în prima treime a tubului contort proximal. Cheltuiala de energie este indirectă – are loc un *transport secundar activ*. Capacitatea maximă de transport al glucozei este de 375 mg/minut/1,73m^2. TmG variază în funcție de transportul sodiului la nivelul tubului proximal și este direct proporțional cu filtratul glomerular, demonstrând existența unui echilibru tubulo-glomerular. TmG scade în condițiile administrării de soluții saline și este stimulat de scăderea volemiei. *Glicozuria* poate apărea în toate condițiile care produc creșterea concentrației plasmatice a glucozei și saturează mecanismul de transport al hexozei. Prin *pragul renal pentru glucoză* se înțelege valoarea limită a glicemiei,

care odată depășită este urmată de eliminarea glucozei prin urină, datorită saturării tuturor cărăușilor membranari. Pragul renal pentru glucoză este 300 mg/dl, glucoza apărând în urină la o glicemie de 180 mg/dl.

Transportul intracelular al glucozei,

La nivelul tubului proximal, este mediat prin intermediul unui cărăuș. Acest cărăuș membranar are receptori de fixare atât pentru glucoză, cât și pentru sodiu. Translocația cărăușului din poziția cu receptori spre lumen în poziția cu receptori spre interiorul celulei apare în mod predominant atunci când atât glucoza, cât și sodiul ocupă receptorii disponibili sau când receptorii pentru glucoză și sodiu sunt liberi. Astfel, concentrația crescută de glucoză și sodiu în lichidul tubular de la începutul nefronului facilitează formarea unui complex sodiu-glucoză-cărăuș și translocația complexului, astfel încât glucoza și sodiul legați să fie orientați spre interiorul celulei. Energia necesară pentru transportul complexului cărăuș-Na-glucoză este furnizată de gradientul electrochimic favorabil deplasării sodiului din lumen spre interiorul celulei. Ulterior, sodiul părăsește receptorul datorită concentrației sale joase din citoplasma celulei tubulare. Pe măsură ce glucoza părăsește receptorul sau/și se acumulează în celulă, cărăușul se orientează cu receptorii pentru glucoză și sodiu spre lumenul tubular. Glucoza reintră în lichidul extracelular la nivelul membranei bazolaterale, prin difuziune facilitată de un cărăuș, care este dependent de sodiu și nu se găsește la nivelul membranei luminale. Sodiul este pompat în afara celulei, printr-un proces consumator de energie implicând Na-K-ATP-aza. Acest proces menține gradientul necesar pentru transportul glucozei. Reabsorbția glucozei este dependentă de sodiu, dar nu este legată direct de un mecanism consumator de energie.

Caracteristici ale reabsorbției glucozei

1. Este aproape **completă** în prima jumătate a **tubului proximal**.

2. Este **izoosmotică**. În condiții normale, glucoza este responsabilă pentru 1/6 din reabsorbția lichidului tubular din primii 3 mm ai tubului proximal. În hiperglicemie, reabsorbția glucozei este responsabilă de 1/3 din întrega cantitate de apă preluată de-a lungul tubului contort proximal.

3. Concentrația plasmatică a glucozei este identică cu cea a ultrafiltratului glomerular. Mecanismul de reabsorbție a glucozei este **saturat** când glicemia depășește 150-180 mg/dl.

Alte glucide

Rinichiul are capacitatea de a reabsorbi și alte glucide, dar la un nivel mai redus comparativ cu glucoza și prin mecanisme independente; exemplu: reabsorbția maximă a fructozei reprezintă 10% din reabsorbția maximă a glucozei, dar fructozuria este neobișnuită deoarece nivelul plasmatic al acestei hexoze rareori depășește 6 mg/dl. Rinichiul are o capacitate scăzută de reabsorbție a pentozelor (concentrația plasmatică totală este de 3 mg/dl) din ultrafiltratul glomerular. În pentozuria esențială există o anomalie a metabolismului L-xilozei care, în final, crește nivelul plasmatic al pentozelor, sporind și eliminarea lor urinară.

Excreția renală a aminoacizilor și a oligopeptidelor

Transportul tubular

99% din cei 450 mmoli de aminoacizi filtrați glomerular/24 h sunt reabsorbiți prin mecanisme specifice la nivelul celulelor tubulare. Mici cantități de aminoacizi pot rezulta din degradarea endoluminală a peptidelor. În anumite condiții, aminoacizii pot fi și secretați (0,1-6% din cantitatea filtrată). Majoritatea cantității de aminoacizi ultrafiltrată se reabsoarbe în porțiunea inițială a tubului proximal. Porțiunile mai distale ale nefronului proximal, incluzând *pars recta*, pot fi implicate în reabsorbția aminoacizilor ultrafiltrați dacă reabsorbția proximală a aminoacizilor este redusă sau atunci când cantitatea de aminoacizi ultrafiltrată este crescută.

Forțele care dirijează captarea aminoacizilor din lumen sunt:

1. Gradientul de sodiu (contransport activ secundar aminoacid – Na^+), care este creat de Na^+-K^+-ATP-aza din membrana peritubulară.

2. Potențialul de membrană apical.

3. Concentrația luminală a aminoacizilor.

4. Gradientul de K^+ din citoplasmă spre lumen (numai pentru aminoacizii acizi).

Mecanism

Ieșirea pasivă peritubulară a aminoacizilor pare a fi *mediată de un cărăuș*. Izomerii L sunt preferați. D-aminoacizii migrează pasiv prin membrană cu un debit redus. Specificitatea moleculară a reabsorbției este înaltă. Există mai multe mecanisme pentru absorbția aminoacizilor: unul pentru

aminoacizii bazici și mai multe pentru aminoacizii neutri.

Oligopeptidele

Angiotensina, glucagonul, glutationul și derivații săi S-filtrate la nivelul glomerulului sunt hidrolizate de peptidazele din marginea în perie a celulei luminale. Produșii de scindare sunt constituiți din aminoacizii liberi, care sunt reabsorbiți prin mecanismul lor propriu de reabsorbție.

Dipeptidele – de exemplu L-prolina și carnozina – pot traversa intacte marginea în perie a celulelor tubulare proximale.

Excreția renală a proteinelor

Generalități

Filtrul renal acționează ca o barieră pasivă împotriva pierderii prin urină a proteinelor cu o greutate mai mare de 70.000 daltoni. Aceste proteine sunt reprezentate de albumină și imunoglobuline, care alcătuiesc majoritatea proteinelor plasmatice. În condiții normale, fracțiuni din aceste proteine sunt filtrate la nivelul glomerulului și reabsorbite de epiteliul tubular renal; concentrația proteinelor în urina definitivă este de *maximum 100 mg/24 ore*, cantitate ce nu poate fi identificată prin metodele obișnuite de laborator.

Rinichiul are un rol esențial în determinarea concentrației și a turnover-ului proteinelor circulante cu dimensiuni mai mici decât albumina. Ele se deosebesc de proteinele cu greutate moleculară intermediară sau mare, prin turnover-ul lor fracțional rapid deoarece sunt filtrate extensiv, absorbite de epiteliul tubular și eventual hidrolizate, în interiorul celulei tubulare, în aminoacizii constituenți. Din grupul proteinelor cu greutate moleculară mică fac parte toți hormonii protidici circulanți și peptidele (insulina, glucagonul, parathormonul, hormonul de creștere, angiotensina II), precum și un număr mare de proteine, de secreție sau tisulare (enzime – lizozim, ribonucleaze; fragmente de imunoglobuline – proteina Bence-Jones; antigene membranare – β_2-microglobulina, antigeni tisulari specifici).

Transportul la nivel renal

Proteinele se **filtrează** (în funcție de mărimea, forma și sarcina electrică ale moleculei), se absorb la nivelul tubului prin pinocitoză și sunt **metabolizate** la nivelul celulelor tubulare.

Filtrarea proteinelor depinde de caracteristicile fizicochimice ale moleculelor proteice, de caracteristicile filtrului renal și ale hemodinamicii renale. Concentrația albuminei în ultrafiltratul glomerular este de circa 30 mg/dl; prin glomeruli filtrează 32 g albumină zilnic, cantitate ce este aproape complet reabsorbită la nivelul tubilor renali. Proteinele cu greutate moleculară mai mică decât a albuminei apar în cantități importante în filtratul glomerular. Filtrabilitatea proteinelor la nivel glomerular (apreciată prin coeficientul de selecție = „sieving") depinde de mărimea și de sarcina electrică a acestora. La proteinele cu mărime de 20 A sau mai mică, sarcina electrică are o influență redusă asupra gradului de filtrabilitate (exemplu: insulina, β_2-microglobulina, hormonul de creștere, lizozimul, PTH). Pe măsură ce mărimea moleculei crește, atingând 30 A, crește influența sarcinii electrice asupra gradului de filtrabilitate a moleculelor, sugerând că sarcina electrică exercită o influență mare asupra procesului de filtrare glomerulară atunci când mărimea moleculei care filtrează se apropie de dimensiunile porilor din membrana glomerulară.

Filtrarea proteinelor cu greutate moleculară mai mică decât a albuminei este influențată și de gradul de legare a acestor proteine de proteinele cu greu-

Tabelul XIV: Valorile coeficientului de selecție glomerulară pentru proteine (după Seldin și Giebisch)

Proteina	Greutatea moleculară (daltoni)	Raza moleculei (A)	Coeficient de selecție glomerulară
Citocromul C	12.400	15	0,9
Insulina	6.000	15	0,89
Beta-2-microglobulina	11.600	16	0,94
Mioglobina	16.900	19	0,75
Lizozimul	14.600	19	0,75
PTH al șobolanului	20.000	20	0,6
PTH bovin	9.000	21	0,65
Peroxidază de hrean	40.000		
anionică		32	0,007
neutră		30	0,06
cationică		30	0,34
Proteina Bence-Jones (lanț ușor)	44.000	28	0,09
Albumina	66.000	36	0,0005

tate mai mare din plasmă. Hemoglobina liberă, mioglobina, citocromul C și hormonii tiroidieni, fiind legate în proporție mare de proteinele plasmei, filtrează într-o măsură mult mai mică sau chiar nu sunt filtrabile. Coeficientul de selecție glomerulară a acestor substanțe este în funcție de mărimea moleculei, și nu de selecția lor moleculară. PTH (G = 9.500 daltoni) are un coeficient de selecție glomerulară mult mai mic decât al lizozimului, care are greutatea moleculară de 14.000 daltoni, sau decât al citocromului C (10.000 daltoni), deoarece molecula de PTH este asimetrică și rigidă, având raza Stokes-Einstein mult mai mare comparativ cu lizozimul și cu citocromul C. Proteinele ajung la nivelul celulelor tubulare în principal pe calea filtrării glomerulare; cantitatea de proteine filtrate este direct proporțională cu concentrația lor plasmatică și coeficientul de selecție glomerular. Coeficientul de selecție glomerulară al proteinelor cu greutate moleculară mică (‹ 6.000) este › 0,5. Cantitatea de proteine cu greutate moleculară mai mare (albumina) din ultrafiltrat, care au valori mici pentru coeficientul de selecție glomerular, este aproape neglijabilă în comparație cu concentrația lor plasmatică. Rinichiul are un rol major în turnover-ul proteinelor circulante mici și al hormonilor proteici, pe când rolul său fiziologic în turnover-ul proteinelor cu dimensiuni mai mari este foarte mic sau lipsește.

Absorbția tubulară a proteinelor se face prin **endocitoză**. În cazul PTH, captarea tubulară nu apare prin simpla endocitoză, necesitând legarea prealabilă a proteinelor filtrate de suprafața celulei tubulare, înaintea scindării lor în interiorul celulei tubulare renale. Acest fenomen poartă denumirea de **endocitoză absorbtivă** și explică de ce macromoleculele artificiale de inulină și dextran nu sunt absorbite în cantități importante de epiteliul tubular.

a. Absorbția tubulară a proteinelor cu greutate mai mică decât albumina

Lizozimul și citocromul C, proteine cationice, au aceeași mărime și sarcină electrică a moleculei; studiul lor a permis descrierea caracteristicilor globale ale cineticii absorbției tubulare a proteinelor cu greutate moleculară mai mică de 60.000 daltoni:

(1) Absorbția tubulară a acestor substanțe este un *proces saturabil*; capacitatea maximă de absorbție a lizozimului este de aproximativ două ori mai mare decât cantitatea de substanță filtrată.

(2) Afinitatea pentru captarea lizozimului și citocromului C este relativ joasă; excreția urinară a acestor două proteine crește mult înainte ca Tm să fie atins;

(3) Captarea fracționată a lizozimului și citocromului C sunt aproape constante (aproximativ 50% și respectiv 70% din cantitatea filtrată);

(4) Filtrarea renală a lizozimului și citocromului C este cvasiidentică, dar parametrii cinetici ai absorbției tubulare diferă marcat și sugerează fenomenul de absorbție tubulară selectivă a proteinelor, fenomen ce nu exclude competiția pentru procesul de absorbție a proteinelor.

Anoxia, inhibitorii metabolici și/sau citochalasina B inhibă procesul endocitozic de captare a proteinelor. Procesul de la nivelul celulelor renale este direct sau indirect, dependent de energia celulară. Reabsorbția tubulară a proteinelor este afectată și de intoxicațiile cu metale grele. Aminoacizii cationici scad absorbția tubulară a unor proteine, în special a β_2-microglobulinei.

b. Absorbția tubulară a albuminei se face asemănător proteinelor cu greutate moleculară mai mică, dar Tm al albuminei este foarte strâns legat de cantitatea normală de albumină filtrată. Sub nivelul de saturație, absorbția este de numai 10-15% din cantitatea filtrată pe milimetru de tub, pentru o largă variație a cantității filtrate, în comparație cu 50% din cantitatea filtrată pe milimetrul de tub pentru hormonul de creștere. Aceasta explică de ce creșteri foarte mici ale cantității de albumină filtrată duc la o creștere importantă a albuminuriei.

c. Cinetica, competiția și inhibiția absorbției tubulare a proteinelor sunt dependente de cel puțin trei modele de selectivitate:

(1) Selectivitatea de legare – determinată de afinitatea moleculelor pentru situsul anionic din peretele tubular.

(2) Selectivitatea de acces – guvernată de raportul dintre sarcina electrică și geometria particulară a peretelui luminal al tubului, în zona de acces, la locul de endocitoză aflat la baza microvililor și caracterele proteinelor filtrate care au dimensiuni, formă și sarcină diferite.

(3) Selectivitatea pentru locul de absorbție – determinată de absorbția preferențială, sau exclusivă a unor proteine – β_2-microglobulina – în porțiunea inițială a tubului proximal. Sediul renal al acumulării proteinelor se află în TCP, mai ales în *pars recta*. Proteinele se concentrează în interiorul veziculelor marginii în perie luminale a celulelor tubulare (vezicule numite *fagozomi* sau *endozomi*), vezicule care ajung la lizozomii cu hidrolaze care catabolizează proteinele până la aminoacizi, în decurs de ore-zile. Aminoacizii rezultați trec în circulație, pe calea membranei celulare peritubulare. Peptidele mici lineare – bradikinina angiotensina – pot fi hidrolizate la suprafața membranei

luminale de proteazele prezente aici; unii hormoni proteici pentru care există receptori renali pot fi hidrolizați în aceeași manieră. Fragmente din acești hormoni pot trece în circulație și pot fi catabolizate la o nouă filtrare glomerulară.

Ureea și rinichiul

Sinteza ureei

Aminoacizii în exces sunt metabolizați; grupările lor amino sunt eliminate. Azotul este convertit în uree și excretat renal. Sinteza ureei are loc în ficat; o cantitate redusă de uree este distrusă la nivelul tractului digestiv prin acțiunea ureazei bacteriene, dar amoniul care rezultă este reabsorbit și refolosit pentru sinteza ureei.

Ciclul ornitinei (ciclul ureei)

Trei aminoacizi sunt implicați în procesul de sinteză a ureei: ornitina, citrulina și arginina.

Ornitina este transportor al azotului și carbonului, pentru a forma ureea într-un ciclu consumator de energie, care are loc predominant în mitocondriile hepatocitului, cu intervenția a cinci enzime:

$CO_2 + NH_4 + 3ATP + aspartat + 2H_2O \rightarrow$ uree $+ 2ADP + 2P + PP + AMP +$ fumarat, unde

P = fosfor anorganic

PP = pirofosfat.

Ornitina este precursorul unor poliamine – putresceina, spermina, spermidina – cu rol în diviziunea celulară.

Citrulina are doar rol de a transporta azotul de la intestin la rinichi, unde sintetizează arginina.

Arginina, pe lângă rolul în sinteza ureei, este folosită pentru sinteza proteică și este precursor al creatininei musculare și al unui puternic mediator vasodilatator (oxidul nitric). Ficatul sintetizează mari cantități de arginină, dar aceasta nu ajunge în sânge datorită acțiunii arginazei hepatice. Cantități mici de arginină periferică rezultă din sinteza la nivelul tubului proximal al nefronului.

Sinteza ureei este dependentă de:

- modificări ale aportului proteic;
- traumatisme;
- influența unor hormoni: cortizol, glucagon, hormoni tiroidieni, STH.

Primul pas al sintezei ureei îl constituie prezența argininei și a glucagonului; insulina are efect invers glucagonului asupra hepatocitului. Sinteza de uree după ingestia de proteine va fi dependentă de raportul insulină/glucagon. Arginina este hidrolizată în ornitină și uree prin acțiunea argininazei hepatice. Aportul crescut de arginină va crește sinteza de uree atât prin transformarea sa în ornitină, cât și prin stimularea primului pas enzimatic al ciclului ureei. Ureea mai este produsă – în cantități mici – pornind de la arginină, în tubul proximal. Citrulina sintetizată de eritrocite nu poate fi folosită hepatic; ajunsă la nivel renal ea poate fi convertită în arginină și folosită pentru sinteza unei mici cantități de uree.

Producția intrarenală de arginină și uree

În rinichi se găsesc doar ultimele trei enzime ale sintezei ureice: argininosuccinatliaza, argininosintetaza, arginaza. Sinteza argininei din citrulină se face la nivelul *tubului proximal*; o parte este transferată în marea circulație și doar o cantitate redusă e folosită local pentru a produce, sub acțiunea *arginazei*, ornitină, uree, compuși guanidinici – acidul guanidinacetic (precursor al creatininei) și oxidul de azot. *Concentrația locală de citrulină* este elementul de control al sintezei argininei; creșterea concentrației de citrulină în IRC contribuie la creșterea sintezei de arginină, în condițiile unui număr redus de nefroni. Producerea de uree și ornitină la nivel tubular ar avea rol în mecanismul de concentrare a urinei, dar cantitatea de uree produsă renal este ‹ 1% din ureea excretată. Ornitina – rezultată prin hidroliza argininei – este precursor al poliaminelor cu rol protector al tubului proximal, prin neutralizarea anionilor, cu menținerea integrității celulare. Toxicitatea lizinei se explică prin faptul că are același transportor cu arginina, ceea ce ar scădea producția poliaminelor protectoare; toxicitatea gentamicinei se datorează inhibării ornitindecarboxilazei.

Excreția de uree

Ureea (G = 60) este solubilă și ușor difuzibilă prin toate membranele biologice; orice dezechilibru care ar surveni în spațiile intracelular și extracelular dispare în câteva minute.

Transportorul ureei de la nivelul ductului colector este implicat în reciclarea intrarenală a ureei, contribuind la procesul de concentrare a urinei; este un transportor AMPc-dependent, controlat hormonal. Excreția urinară de uree este direct dependentă de aportul proteic; eliminarea zilnică este de 600 mmol uree (9-18 g azot; 20-40 g uree), 25-50 mmol amoniu (0,35-0,70 g azot) și 8-16 mmol creatinină.

Cantități mici de uree sunt eliminate prin transpirație și fecale.

Distrugerile tisulare masive, arsurile, administrarea de glucocorticoizi cresc sinteza de uree și eliminarea ei urinară; același efect îl au perfuziile cu aminoacizi.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

Postprandial, extracţia urinară de uree creşte prin:
– creşterea nivelului sanguin al ureei;
– creşterea ratei de filtrare glomerulară;
– reducerea reabsorbţiei tubulare a ureei.

Rolul esenţial în acest proces îl are **glucagonul**. Fluxul urinar mare creşte eliminarea de uree prin efectul de *washing out* al ureei acumulate în medulară şi prin diminuarea reabsorbţiei ureei care traversează rapid tubii.

Concentrarea ureei de-a lungul nefronului

Ureea în plasmă şi ultrafiltratul glomerular – 4-10 mmol/l – suferă concentrare progresivă pe măsură ce coboară în tubi, până la 40-400 mmol/1; rinichiul va forma o urină bogată în uree dintr-o plasmă săracă în uree. Reabsorbţia ureei atrage 70% din apa reabsorbită în rinichi. Raportul normal între ureea urinară şi ceilalţi solviţi urinari este 0,2-0,6; o mai mare proporţie de uree induce diureză osmotică. Concentrarea ureei se face pasiv, cu consum de energie pentru cotransportul celorlalţi solviţi (în special pentru reabsorbţia NaCl). Reabsorbţia vasopresin-dependentă a apei va concentra în plus ureea urinară; Na, K, H sunt concentraţi urinar prin secreţie-activă cu ajutorul unor ATP-aze specifice (Na fiind concentrat şi prin procesul de ultrafiltrare contracurent).

Mecanismul de concentrare a ureei este indirect:
– energie osmotică secundară reabsorbţiei Na;
– absorbţia apei prin vasopresină;
– permeabilitate tubulară pentru uree.

Modificări de concentraţie se produc şi la nivelul tractului urinar, unde se caută să se crească eliminarea de Na, contra ureei care ar fi reabsorbită, mai ales în condiţiile unui flux urinar scăzut.

Acumularea vasopresin-dependentă a ureei în medulară

1. Acţiunea **vasopresinei** pe TCD şi tubii colectori concentrează toţi solviţii urinari; chiar în absenţa vasopresinei urina are o concentraţie a ureei de 15 ori mai mare ca în sânge (concentraţii mai mici nu apar decât în necroza tubulară acută sau în diureza osmotică după administrare de manitol).

2. Diureticele de ansă afectează formarea gradientului de Na prin întreruperea procesului de multiplicare prin contracurent, lezând şi procesele de reciclare a ureei şi de acumulare a acesteia în medulară.

3. Peptidul natriuretic atrial (factor natriuretic atrial FNA)
– creşte excreţia de sodiu, deci concentraţia de sodiu din urină;
– scade permeabilitatea tubulară la uree, care nu mai poate trece din tubi în medulară; aceste acţiuni ale FNA echilibrează concentraţia Na între lumen şi interstiţiu. După administrarea FNA excreţia de uree creşte, deoarece creşterea fluxului urinar compensează scăderea concentraţiei ureei urinare.

Reciclarea intrarenală a ureei

Ureea nu se multiplică prin contracurent; concentraţia sa crescută se datorează acţiunii vasopresinei pe TC şi energiei osmotice derivate din reabsorbţia activă a Na. Reciclarea intrarenală a ureei are un rol important în **limitarea nevoilor de apă ale organismului. Efectele nefavorabile** ale acestei reciclări sunt: scade eficienţa excreţiei de uree; poate să aducă astfel o cantitate crescută de uree în TCD.

Compartimentarea intrarenală a ureei

Se datorează aportului sanguin renal diferit corticală/medulară.

Excreţia fracţionată a ureei

Locurile de reabsorbţie ale ureei sunt TCP şi ductul colector. 50% din ureea filtrată glomerular este reabsorbită în TCP – o diureză osmotică va reduce această reabsorbţie atât la nivel TCP, cât şi distal; fluxul rapid împiedică acţiunea vasopresinei şi a timpului necesar reabsorbţiei ureei. Cluree scade sau creşte cu 20-30% paralel cu rata fluxului urinar. De la un flux de 2 ml/minut, Cluree nu mai e modificat de reabsorbţia distală. În acelaşi timp, excreţia de uree e crescută sau scăzută după nevoile de economisire a apei de către organism. În intervenţia asupra ureei urinare – pe lângă economisirea apei – mai au rol hormonii (cortizol, glucagon, renină – angiotensină) şi aportul exogen.

Secreţia de uree

– este o secreţie activă;
– fracţiunea reabsorbită la nivelul TCP corespunde ca mărime celei reabsorbite la nivelul întregului rinichi – există o reabsorbţie la nivelul nefronului distal care compensează secreţia ce are loc după TCP.

Sediul probabil al secreţiei de uree – segmentul terminal al *pars recta* a TCP situaţi în zona externă a medularei externe.

IAŞI "M. EMINESCU" U.C.B

a. „Calități" ale TCP:
– permeabilitate crescută pentru uree a epiteliului;
– gradient de concentrație transepitelial favorabil;
– dispoziție în contracurent.
b. Argumente:
– existența unui cărăuș pentru uree la nivelul marginii în perie a TCP;
– concentrațiile mari de uree la nivelul *vasa recta* și *pars recta*;
– vascularizația predominant venoasă a *pars recta*, din zona externă a medularei externe, oferă o zonă importantă de contact între vase și tubi, cu schimburi eficiente.

Hematiile au un transportor pentru uree – HUT 11. Difuziunea ureei la nivelul endoteliului vaselor recta descendente și a membranei hematiilor este inferioară difuziunii apei – circuitul apei la nivelul vaselor ascendente și descendente duce la creșterea concentrației ureei în hematii, pe măsura coborârii lor la nivelul medularei. Ureea acumulată intracelular va fi eliberată în cursul ascensiunii hematiilor prin *vasa recta* venoase. Pacienții cu drepanocitoză au FE uree crescut și secreția de urat crescută datorită timpului mai îndelungat pe care îl petrec hematiile la nivelul medularei externe; schimburile se produc în contracurent.

Circuitul renal al ureei

1. Este un sistem cu patru componente:
– filtrare;
– reabsorbție;
– secreție;
– reabsorbție postsecreție.
2. Asemănări cu circuitul acidului uric
a. Drogurile care interferează cu secreția activă de uree au structură moleculară similară celor ce acționează pe secreția acidului uric (pirazinamida).
b. Secrețiile de uree, acid uric cresc paralel în:
– drepanocitoză;
– dereglări ale secreției de vasopresină.
3. Procentual (din ureea filtrată)
– reabsorbția – la nivelul nefronului distal: 20%;
– la nivel proximal: 50%;
– secreția – 30-50% (crește cu creșterea FE uree).

Glucagonul

Rolul glucagonului în metabolismul proteic
Este eliberat în cantitate crescută după:
– ingestie proteică;
– infuzie de aminoacizi (AMA);
– potențează preluarea și metabolizarea AMA la nivelul hepatocitului;
– stimulează simultan:
– sinteza hepatică a ureei;
– excreția renală de uree;
– nivelul glucagonului plasmatic crește paralel cu RFG.

Rolul glucagonului în metabolismul AMA, în sinteza și excreția de uree

Simultan cu gluconeogeneza, glucagonul stimulează ureogeneza (prin folosirea AMA disponibilizați la formarea glucozei). Acțiunea sa depinde și de concentrația sanguină a insulinei, care se opune formării AMPc hepatic.

a. Administrarea acută de glucagon
– scade AMA plasmatici;
– crește excreția de azot.

b. Administrarea cronică de glucagon
– crește activitatea enzimelor ciclului ureei;
– crește eliminarea renală de uree – 1/3 prin creșterea RFG și 2/3 prin creșterea FEuree;
– nivelul plasmatic al ureei rămâne constant.

Efectele glucagonului asupra funcției renale
a. Indirecte:
– scade reabsorbția proximală; crește reabsorbția NaCl la nivelul ansei Henle – inhibă feedback-ul tubuloglomerular; crește RFG prin eliberarea de glomerulopresină din ficat (vasodilatatoare) și de AMPc; creșterea concentrației AMPc în TCP scade reabsorbția și crește FEuree. Toate aceste efecte sunt influențate de:
– concentrația plasmatică a insulinei;
– hidrații de carbon ingerați împreună cu AMA;
– etanol – scade sinteza hepatică de uree.
b. Directe
– prin receptori specifici și activitatea adenilat-ciclazei glucagon – specifică acțiune la nivelul ansei Henle, TCD, TC; efectul este minor.

Efectele ingestiei proteice asupra circuitului renal al ureei și procesului de concentrare a urinei

Influența ingestiei proteice asupra circuitului renal al ureei și al apei

Creșterea ingestiei proteice determină hipertrofierea rinichilor ca rezultat al „muncii" de concentrare, și nu al celei de excreție a ureei. Vasopresina este necesară pentru ca ingestia proteică să producă aceste schimbări. Beneficiile regimului hipoproteic în IRC rezultă din diminuarea cantității de

uree ce trebuie concentrată renal. Clcreatinină (index pentru RFG) este strâns corelat cu excreția de azot urinar (index pentru ingestia proteică) și cu raportul concentrațiilor creatininei U/P (index pentru concentrare urinară).

Modificările concentrației ureei la nivelul *maculei densa* influențează direct controlul feedback tubuloglomerular al RFG.

Influența unui prânz proteic asupra circuitului renal al ureei și al apei

- crește sinteza hepatică a ureei și se produce o creștere a RFG pentru a grăbi eliminarea ei; scade reabsorbția tubulară de uree;
- efect antidiuretic – stimularea activității vasopresinei –, creșterea reabsorbției apei și a osmolarității urinare –, creșterea concentrării urinei.

Vasopresina, concentrarea urinei și ingestia proteică

a. Ingestia proteică

- crește ureea excretată; acumularea crescută de uree în medulara internă permite o mai bună concentrare a urinei;
- crește concentrația plasmatică a vasopresinei (prin stimularea osmoreceptorilor datorită creșterii osmolarității plasmei).

b. Stimularea concomitentă a ***secreției de glucagon*** contracarează efectele vasopresinei – prin mecanismele directe și indirecte menționate, efectul ingestiei proteice este acela de creștere a excreției de uree într-o cantitate scăzută de apă.

c. Hepatocitele (posedă receptori V1) sunt celule țintă pentru vasopresină, stimulând astfel gluconeogeneza și ureogeneza hepatice (asemănător efectelor glucagonului).

Consumul energetic pentru excreția de uree

Proteinele și carbohidrații eliberează aceeași cantitate de energie prin oxidare completă; aportul caloric net este inferior în cazul proteinelor ca urmare a costului energetic al sintezei de uree.

Excreția de uree se produce cu consum minim de energie deoarece are loc în principal prin filtrare și doar în mică parte prin secreție activă. Ureea constituie 2% din solviții filtrați glomerular, dar reprezintă mai mult de 50% din constituenții urinari (se concentrează de 20-100 ori).

1. „Costul" energetic direct al procesului – consumul energetic zilnic – provine din reabsorbția activă a NaCl la nivelul ansei Henle (aceasta se hipertrofiază după ingestie permanent crescută de proteine).

2. „Costul" energetic indirect reflectă efectele unei RFG crescute adaptativ și consumul energetic necesar reabsorbției consecutive de săruri filtrate glomerular în cantitate crescută.

La un nivel dat de concentrare urinară a ureei, excreția acesteia poate fi menținută prin:

- creșterea concentrației ureei plasmatice;
- creșterea RFG – cu efecte nocive la nivel glomerular dacă se menține timp îndelungat.

Există două situații clinice:

- activitatea de concentrare afectată sau absentă și RFG scăzut – papilectomia; diabetul insipid;
- creșterea excreției de uree asociată cu creșterea secreției de vasopresină și scăderea consecutivă marcată a RFG – arsuri grave, diabet zaharat.

Circuitul ureei în situații patologice

Nivelul plasmatic al ureei depinde de:

- ingestia proteică;
- nivelul plasmatic al vasopresinei;
- rata concentrării ureei urinare;
- diureză – concentrația plasmatică a ureei scade paralel cu creșterea diurezei.

În ingestii proteice mari este atinsă RFG maximă, deasupra căreia orice creștere suplimentară a aportului proteic produce creșterea proporțională a ureei plasmatice.

- în diabet insipid, potomanie – diureza crescută produce scăderi ale nivelului ureei plasmatice;
- în sarcină – niveluri scăzute ale ureei și creatininei plasmatice, modificare ce nu poate fi explicată complet prin creșterea RFG.

Ureea în insuficiența renală

Creșterea gradată a nivelului plasmatic al ureei în IRC asigură menținerea unei excreții apropiate de nivelurile producției, în ciuda scăderii RFG; la această adaptare se adaugă secreția tubulară de uree. Nivelul plasmatic al ureei poate fi scăzut cu 20% prin administrare cronică de bicarbonat de sodiu sau NaCl; acestea cresc Cl uree și scad producția de uree.

Ureea plasmatică și excreția fracționată a ureei ca metode de diagnostic:

a. nivelul plasmatic al ureei – măsurarea sa repetată timp de o săptămână este marker al eficienței dializei;

b. FE uree, utilă în:

- IRC asociind depleții saline (Cluree scade disproporționat față de RFG);
- diagnosticul precoce al rejetului de grefă renală;
- alterări ale perfuziei renale;

c. raportul Uuree/Puree scăzut – semn major de necroză tubulară acută;

d. raportul uree/creatinină plasmatică – normal în IRC, scade în sângerări de tract digestiv superior – diagnostic diferențial cu cele de tract digestiv inferior, acutizări ale IRC.

Efectele nocive ale ureei asupra funcţiilor celulare

Se consideră că ureea nu ar avea efecte toxice in vivo, dar s-a demonstrat că:

– inhibă reacţii enzimatice;
– alterează structura terţiară a proteinelor;
– carbamilează hemoglobina, insulina (prin cianaţii ce apar în ser).

În serul bolnavilor cu IRC se acumulează metilamine cu rol protector dovedit, faţă de toxicitatea ureei; în lipsa lor efectele de mai sus ar deveni evidente la concentraţii relativ mici ale ureei plasmatice. Absenţa acestor metilamine ar explica simptomatologia toxică uremică din IRA, mai ales la vârstnici.

Reducerea efortului osmotic al rinichiului în IRC

Scăderea ingestiei proteice reduce progresia IRC prin efectul de scădere a presiunii la nivelul capilarului glomerular.

Activitatea osmotică a rinichiului poate fi diminuată:

a. prin două căi cu acţiune aditivă:
(1) reducerea ingestiei proteice – scăderea cantităţii de uree de excretat şi concentrat;
(2) contracararea tendinţei spontane de concentrare urinară (apare în IRC).

b. prin administrare orală de antagonişti specifici ai vasopresinei.

c. prin creşterea ingestiei de lichide.

Stările hipercatabolice

Distrucţia proteinelor musculare în arsuri extinse şi în traumatisme severe duce la creşterea sintezei de uree, cu creşterea fluxului renal şi a osmolarităţii urinare datorită cantităţii mari de uree de eliminat, efect accentuat de infuziile de AMA. Pentru a minimaliza munca osmotică de concentrare este necesar un aport sporit de apă; vasopresina sanguină are valori crescute la pacienţii ce suferă arsuri grave.

Ureea în tulburări ale secreţiei de vasopresină

Creşterea concentraţiei plasmatice a vasopresinei are ca efect creşterea FE uree ca urmare a concentrării volumului plasmatic (efect observat şi la scăderi ale volumului plasmatic circulant la pacienţii cu ciroză hepatică).

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH evoluează cu concentraţii plasmatice scăzute de uree şi acid uric, cu expansiunea volumului plasmatic.

Restricţia de lichide corectează aceste modificări, normalizând şi concentraţia serică a Na, prin creşterea reabsorbţiei distale de uree; aportul de Na influenţează FE uree, dar nu are nici un efect asupra excreţiei fracţionate a acidului uric. Ureea sanguină poate ajuta la diagnosticul diferenţial al hipernatremiei: ea creşte marcat în stări de deshidratare cu concentraţie plasmatică normală a vasopresinei, fiind neinfluenţată în deshidratări la pacienţii cu diabet insipid (la care clearance-ul ureei suferă o creştere marcată, depăşind mult pe cel al creatininei).

Drepanocitoza

Evoluează cu valori ale ureei plasmatice inferioare normalului, în condiţiile unei producţii semnificativ crescute de uree. La aceste modificări contribuie creşterea RFG, combinată cu o creştere a FE uree, datorată absenţei recirculării renale a ureei, printr-un defect de concentrare, secundar deficitului perfuziei renale cu necroză papilară. Administrarea de indometacin la aceşti pacienţi creşte nivelul ureei plasmatice şi scade FE uree, fără posibilitatea creşterii osmolarităţii urinare; acelaşi efect apare la copiii cu drepanocitoză care primesc regim hiperproteic.

Diabetul zaharat

Creşterea nivelului ureei plasmatice se datorează metabolismului accentuat al AMA, stimulării gluconeogenezei şi sintezei hepatice a ureei, printr-un raport crescut glucagon/insulină.

Hiperfiltrarea renală a diabeticului se datorează creşterii secreţiei de vasopresină şi a excreţiei de uree.

Azotemia în afara insuficienţei renale

Apare în:

– aport proteic exagerat;
– sângerări ale tractului gastrointestinal superior;
– administrare de diuretice cu hiponatremie consecutivă;
– boli genetice rare, implicând transportorii de uree.

Azotemia familială şi defectul genetic de transport al ureei

Este o boală rară, în unele cazuri având transmisie genetică dovedită, autosomal dominantă. RFG este normală, dar Cluree este redus; consecinţe – concentraţia plasmatică a ureei creşte, FEuree scade semnificativ. Anomalia de transport al ureei are mecanisme diferite:

– este afectată secreţia tubulară vasopresin-independentă ce are loc la nivelul *pars recta* a tubului proximal, prin absenţa unui transportor al ureei din epiteliu; acest transportor se transmite codificat la nivelul aceleiaşi gene, ce poartă codul transportorului eritrocitar al ureei – deficitul lor apare simultan;
– secreţia redusă la jumătate a PGE_2 reduce permeabilitatea ductului colector la uree, ducând la creşterea reabsorbţiei de uree la nivelul nefronului terminal.

Azotemia indusă de diuretice

Este explicată prin:
– hiponatremie;
– eliberare de AMA în lichidul extracelular;
– creșterea sintezei hepatice de uree;
– efectul diureticelor de creștere a absorbției tubulare de uree;
– o scădere a capacității de concentrare a ureei (diureticele inhibă transportul activ al sodiului la nivelul ansei ascendente, diminuând acumularea sa la nivel medular);
– creșterea nivelului ureei plasmatice normalizează excreția de uree în ciuda defectului de concentrare.

Ureea și analogii săi ca mijloc de tratament

1. Suplimentări ale regimului alimentar cu uree (30 g/zi) în **sindromul de secreție inadecvată de ADH** induc diureză osmotică, scăzând excreția fracționată de Na cu corectarea hiponatremiei – fără efecte adverse în tratamente pe termen lung.

2. Unele cazuri de **HTA dependente de ingestia salină** au beneficiu terapeutic după administrarea orală de uree sau de dietă hiperproteică (crește diureza în paralel cu natriureza).

3. În **drepanocitoză** s-au obținut efecte favorabile prin tratament pe termen lung cu hidroxiuree – scăderea numărului celulelor în seceră și creșterea maleabilității și afinității pentru oxigen a eritrocitelor.

Funcția endocrino-metabolică a rinichiului

Metabolismul renal

Generalități

Greutatea rinichilor reprezintă 0,5% din greutatea organismului, dar consumă 10% din O_2 pentru transportul tubular, pentru sinteza hormonilor, pentru degradarea proteinelor, și pentru interconversia metabolică necesară conservării energiei și menținerii concentrației sanguine normale a diverselor substraturi metabolice și activității H^+. Sursa energiei pentru transportul tubular al NaCl este ATP, NaK-ATP-aza fiind responsabilă pentru mișcarea Na+ prin membrana bazolaterală. Modificarile ATP și ADF sunt legate de turnover-ul NaK-ATP-azei. Reducerea activității NaK-ATP-azei e corelată cu reducerea respirației tisulare și cu reducerea NAD (ceea ce corespunde scăderii activității mitocondriilor). Adenin-nucleotidul intracelular sau raportul ATP/ADP fac parte din semnalul de feedback care leagă transportul activ cu metabolismul oxidativ. Cortexul renal consumă mult O_2 și produce ATP în cantități mari. Distribuția NaK-ATP-azei de-a lungul nefronului este paralelă cu diferențele în transportul NaCl la nivelul diferitelor segmente tubulare.

Utilizarea substratului de către rinichi

Rinichiul este capabil să utilizeze glucoza, acizii grași liberi (în special palmitatul), lactatul, glutamina și citratul, inozitolul, alfa-ketoglutamatul, piruvatul, fructoza, glicerolul, acetoacetatul, beta-hidroxibutiratul, proteinele cu greutate moleculară mică, polipeptidele și anumiți aminoacizi. Rinichiul produce importante cantități de alanină și serină și, în anumite condiții, glucoză. Alanina este produsă de rinichi prin transaminarea piruvatului, producția renală a acestui aminoacid reprezentând 20% din producția totală de alanină.

Glucoza

Este utilizată la nivelul rinichiului pe calea glicolizei aerobe și anaerobe, a șuntului hexozomonofosfatului și pe calea glucozei-xilulozei, metabolizarea sa fiind responsabilă pentru 13-25% din consumul de O_2 al rinichiului.

a. Metabolismul oxidativ și gluconeogeneza se desfășoară la nivelul ***cortexului renal***; ***glicoliza fără activitate oxidativă*** sau gluconeogeneza se produc la nivelul ***zonei papilare***.

La nivelul ***medularei externe*** există atât ***glicoliză aerobă***, cât și ***anaerobă***. 60% din glucoza utilizată de rinichi este transformată în CO_2, iar restul este transformat în cea mai mare parte în lactat, la nivelul medularei. Alcaloza metabolică are drept rezultat o creștere de 4-5 ori a utilizării glucozei, fără o creștere a oxidării ei. Oxidarea glucozei, spre deosebire de sinteză nu este afectată de schimbările echilibrului acido-bazic.

b. Șuntul hexo-monofosfaților (SHM) oferă mai puțin de 1% din O_2 utilizat de rinichi și are importanță ca sursă de NADPH și pentoze. Acestea sunt necesare biosintezei acizilor nucleici și acizilor grași precum și în secreția tubulară de H^+. Activitatea SHM în rinichi este crescută în timpul acidozei metabolice, în depleția de Na^+ și în creșterea rinichiului după reducerea masei renale.

c. Calea glucoză-xiluloză este importantă în sinteza nucleotidelor și a mucopolizaharidelor, detoxifierea medicamentelor și în biosinteza inozitolului. Sinteza inozitolului și transformarea lui în fosfatidilinozitol sunt factori determinanți ai proprietăților membranei celulare tubulare.

Acizii grași

Sunt folosiți pentru a fi încorporați în lipidele neutre și, mai puțin, pentru oxidarea în CO_2. La animalele normale oxidarea palmitatului, a oleatului și a stearatului este responsabilă pentru 15-20% din consumul de oxigen al rinichiului. Acizii grași

liberi inhibă oxidarea glucozei prin inhibiția piruvat dehidrogenazei care reglează intrarea piruvatului în ciclul acizilor tricarboxilici; stimulează gluconeogeneza din lactat sau din glicerol.

Amoniogeneza renală

Excreția amoniacului (NH_3) este asociată cu eliminarea urinară de acizi nevolatili și nu cu eliminarea produșilor azotați (excreția amoniacului crește în acidoza metabolică). Deoarece NH_3 urinar este format în interiorul celulei tubulare din precursorii extrași din sângele care perfuzează rinichiul, anumite modificări în compoziția urinei și/sau în constituția celulelor tubulare controlează producția și excreția de amoniac.

Amoniacul este o bază care se poate combina cu H^+ pentru a forma amoniu (NH_4):

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+ \ .$$

Cele mai multe membrane sunt slab permeabile pentru NH_4^+, iar mișcarea acestui ion prin membrana celulară este dependentă de difuziunea formei neionizate NH_3, care este solubilă în lipide.

Efectele pH în determinarea proporției relative a celor două fracțiuni NH_3 și NH_4^+, în soluție, sunt evidente: o modificare cu o unitate de pH produce o modificare de 10 ori a raportului NH_4^+/NH_3. Acidifierea unei soluții ce conține NH_3 scade fracția unei baze relativ difuzibile și o crește pe cea a ionului (NH_4^+), greu difuzibil. Alcalinizarea are un efect opus.

a. Cantitatea de NH_4^+ din urină este dependentă de:

(1) pH-ul urinar;

(2) debitul de intrare a NH_3 în pool-ul renal al NH_3.

b. Pool-ul renal de amoniac are două surse:

(1) amoniacul sanguin (1/3 din amoniacul excretat);

(2) amoniacul format in rinichi.

Nivelul amoniacului sanguin poate fi crescut prin administrarea de aminoacizi sau de săruri de amoniu. Cantitatea cea mai mare de NH_3 din pool-ul renal rezultă din NH_3 produs în rinichi. Sursa predominantă pentru producția de NH_3 la nivelul rinichiului este **glutamina**. Glutamina filtrată este complet reabsorbită, independent de pH-ul sanguin sau urinar. În acidoza metabolică nu există o scădere a glutaminei plasmatice: fie crește producția extrarenală de glutamină (mușchi), fie scade utilizarea ei de către alte organe (tractul gastrointestinal sau ficat). Peste 50% din NH_3 excretat în urină este rezultatul secreției la nivelul tubului proximal.

Există două căi prin care grupările amidice și aminice ale glutaminei sunt eliberate pentru a produce NH_3. Prima cale se realizează prin acțiunea glutaminazei I, care dezaminează glutamina, rezultând NH_3 și glutamat. Glutamatul poate fi dezaminat oxidativ la alfa-ketoglutamat. Această enzimă poate acționa asupra unui larg spectru de substraturi de alfa-ketoacizi. Alfa-ketoglutamatul este dezaminat printr-o omega-dezamidază specifică, în NH_3 și alfa-ketoglutarat. Această cale poartă denumirea de **calea glutaminazei II** și este responsabilă numai pentru o mică fracțiune din activitatea glutaminazei renale, în condiții de echilibru acidobazic normal.

Există două izoenzime renale distincte ale glutaminazei I. Una este activată de fosfatul organic și este denumită glutaminază dependentă de fosfat (PDG), iar cea de-a doua este activată de ionii de maleat și carbonat și poartă denumirea de glutaminază independentă de fosfat (PIG). Activitatea PDG răspunde la modificările echilibrului acido-bazic. PDG este localizată la nivelul membranei mitocondriale interne. PIG reflectă activitatea glutaminazică a gama-glutamil-transpeptidazei din marginea în perie a membranei celulei tubulare. Glutamat dehidrogenaza (GDH) catalizează reacția reversibilă care, la nivelul rinichiului, începe cu transformarea glutamatului în alfa-ketoglutarat, NADH, NH_3 și H_3:

$$\text{Glutamat} + \text{NAD} \quad \text{alfa-ketoglutarat} + \\ + \text{NADH} + NH_3 + H_3$$

Această reacție catalizată de GDH menține un echilibru la nivelul rinichiului; produșii terminali ai reacției inhibă fluxul de glutamat.

Ciclul nucleotidelor purinice este localizat la nivelul citoplasmei și utilizează drept substrat nucleotidele purinice și guanozintrifosfatul (GTP) ca sursă de energie, pentru a transforma aspartatul în NH_3 și fumarat. Aspartatul nu este substratul primar pentru amoniogeneză renală, ci produs al căii dependente de PDG. Activitatea adenil-succinat sintetazei – enzima limitantă a ciclului nucleotidelor purinice – este suficientă pentru a produce cantități semnificative de NH_3. Acidoza metabolică este însoțită de creștere a producției renale de NH_3 și a excreției urinare a NH_4^+.

Glucogeneza renală

Ficatul și corticala renală sunt singurele organe care au posibilitatea de a sintetiza glucoza din precursorii neglucidici – **gluconeogeneza**, cât și posibilitatea de a degrada glucoza pe cale glicolitică. Activitatea ionilor de H^+ are efect minor asupra gluconeogenezei hepatice, dar are un efect marcat în gluconeogeneza renală. Când pH-ul lichidului intracelular este redus, cum se întâmplă în acidoza metabolică sau respiratorie și în depleția de K^+, gluconeogeneza în cortexul renal este mult crescută. Abilitatea rinichiului de a transforma anumiți acizi – alfa-ketoglutaric, lactic – în

glucoză, care este o substanță neutră electric, constituie un exemplu de mecanism nonexcretor renal de reglare a pH. Gluconeogeneza renală este influențată de activitatea enzimelor piruvat-carboxilaza, fosfoeno-piruvat-carboxikinaza, fructozo-difosfataza și glucozo-6-fosfataza. În acidoză, în depleția de K+ crește activitatea fosfoenol-piruvat-carboxikinazei în cortexul renal. Gluconeogeneza poate fi influențată și de factorii care reglează intrarea substraturilor în mitocondrii (AMPc și hormonii care stimulează producția de AMPc-PTH, adrenalina, glucagonul, prostaglandinele). Gluconeogeneza renală este modulată și de cantitatea de calciu din lichidul extracelular printr-un mecanism care este independent de efectele AMP. Efectele AMPc și ale hormonilor, care stimulează gluconeogeneza renală, sunt dependente de prezența calciului citoplasmatic în mediul extracelular. Nivelul calciului intracelular sau concentrația acestui cation în compartimentele citozolic și mitocondrial influențează gluconeogeneza.

Sistemul renină-angiotensină (SRA)

Toate componentele acestui sistem reglator al presiunii arteriale și al volumului intravascular sunt produse în principal la nivel renal, existând și surse extrarenale secretante de renină și angiotensinogen.

Renina

a. Generalități

Este secretată ca *preprorenină* de către celulele aparatului juxtaglomerular – în cea mai mare parte –, dar și de către celulele musculare netede din arteriolele aferente și, în condiții de stimulare maximă, chiar de celulele tubilor proximali și celulele mezangiale. Procesul este controlat de o singură genă situată la nivelul cromozomului 1. Clivarea are loc la nivelul reticulului endotelial, urmată de glicozilarea la nivelul Asp 5 și 75; prorenina este inactivă, are G = 47.000 D și circulă sanguin în cantități duble față de renina activă. Aproximativ 5% din prorenină este metabolizată la nivelul granulațiilor lizozomale, o parte este înglobată în vezicule atașate membranei și secretată ca atare, iar restul este clivat enzimatic (catepsina B) la nivelul granulațiilor secretorii, de unde se eliberează sub formă de renină, produsul activ; are G = 40.000 D; eliberarea este stimulată de AMPc.

b. Reglarea eliberării de renină

(1) Baroreceptorul intrarenal (receptorul vascular)

Perfuzia sau vasodilatația întind pereții celulelor secretoare și inhibă secreția; reducerea perfuziei renale stimulează secreția. Mediatori ai acestei reacții:

- prostaglandinele (PGE_2, PGI_2) se eliberează în condiții de hipoperfuzie și stimulează secreția de renină;
- endotelina, acționând la nivelul canalelor de calciu, determină vasoconstricție renală și inhibarea secreției de renină.

(2) Concentrația NaCl în fluidul tubilor distali

Scăderea NaCl ce străbate tubul distal aflat în contact cu celulele aparatului juxtaglomerular stimulează secreția de renină, iar creșterea nivelului său determină inhibarea reninei.

(3) Adenozina

Produce vasoconstricție tranzitorie cu scăderea ratei filtrării glomerulare și inhibarea eliberării de renină în celulele *maculei densa*.

(4) Stimularea adrenergică

Stimularea electrică sau farmacologică a terminațiilor simpatice, care inervează celulele juxtaglomerulare, influențează secreția de renină atât direct, cât și prin intermediul baroreceptorului renal. Adrenalina, noradrenalina și dopamina stimulează secreția de renină.

(5) Angiotensina II (AGT II)

Produsă local sau provenită din circulație, inhibă secreția de renină; orice inhibitor de AGT II este un stimulator al secreției.

(6) Eicosanoizii

Dintre *produșii ciclooxigenazei*, PGE_2, secretată predominant tubular și PGI_2, produsă la nivel glomerular, dovedesc potență egală în stimularea eliberării de renină din celulele secretoare. În condiții patologice (ischemie, inflamație) T_xA_2 inhibă secreția de renină.

În *ciclul lipooxigenazei*, la nivel glomerular se produc cantități egale de *acid 12*– și *15-hidroperoxieicosatetraenoic (HETEs)* inhibă PGI_2 și blochează inhibiția dată de AGT II.

Calea citocromului P450 de metabolizare a acidului arahidonic duce la formarea *acizilor epoxieicosatrienoici (EETs)*, care, metabolizați în vic-dioli (DHETs), produc vasodilatație și inhibă efectul stimulator al isoproterenolului asupra secreției de renină.

(7) ADH-ul – direct sau prin hipervolemie, ADH-ul inhibă secreția stimulată de renină.

(8) FNA – inhibă secreția de renină. Crește RFG, inhibă absorbția sodiului la nivel tubular; acțiune directă asupra celulelor aparatului juxtaglomerular (prin GMPc).

(9) Concentrația electroliților

Calciul are un rol central. Hipocalcemia este mecanismul principal prin care factorii fiziologici stimulează secreția de renină; creșterea calciului citosolic are efect invers. Blocanții canalelor de

calciu au, astfel, efect de stimulare a eliberării de renină din celulele formatoare. Concentrațiile crescute ale magneziului extracelular stimulează secreția reninei, prin inhibarea influxului de calciu. Tot prin intermediul influxului de calciu, stimulat prin creșterea permeabilității membranare, potasiul crește secreția reninei.

(10) Factorii de creștere

Efect *stimulator*:
- $TGF-\beta_1$, $TGF-\beta_2$ – prin stimularea secreției de prostaglandine;
- IGF-1 și insulina;
- TNF și IL-1 inhibă secreția de aldosteron.

Efect *inhibitor*:
- EGF – stimulează secreția de aldosteron;
- TGF.

Angiotensiogenul

a. Generalități

Este produs precoce, în decursul sarcinii, și se presupune a avea rol în transportul de electroliți și de fluid fetal. Valorile plasmatice circulante cresc după naștere. Angiotensinogenul are mai multe variante structurale, cu G cuprinse între 50.000 și 100.000 D; rolul angiotensinogenului cu G mică nu este bine cunoscut; varianta cu G mare este clivată sub acțiunea reninei, la nivelul legăturii Leu-Val a regiunii N-terminale, cu producerea de angiotensină. Producția de angiotensinogen este controlată de o genă ce conține secvențe pentru răspunsul secreției la cele patru elemente ce o stimulează: glucocorticoizii (GRE), hormonii tiroidieni (TRE), estrogenii (ERE) și reacția inflamatorie acută (APRE).

Sediul secreției este în principal la nivel *hepatic*, dar este produs și în alte țesuturi: creier, suprarenale, plămân, inimă, testicul, vase, tract gastrointestinal și rinichi. Concentrația maximă apare, la nivel *tubular*, ceea ce sugerează intervenția angiotensinei în reglarea secreției de aldosteron. *Producția renală* de angiotensinogen este crescută sub influența androgenilor și în condiții de insuficiență cardiacă; nefrectomia bilaterală stimulează secreția hepatică. Nivelul seric al AGT II este cel ce reglează producția de ARNm al angiotensinogenului.

Enzima de conversie a engiotensinei (ECA)

Numită și kinaza II, este o dipeptidilcarboxipeptidază cu G 120-180 kd, metaloenzimă ce are în componența sa zinc. Se găsește sub forma a două izoenzime:
- *somatică* (endotelială) – în celulele endoteliale vasculare și în tubii contorți proximali;
- *circulantă* – cu G mai mică și cu rol incert.

Ambele forme sunt codificate de o sigură genă cu 26 de exoni, transcrierea ARN-urilor corespunzând uneia sau alteia dintre variante.

a. Distribuția izoenzimei somatice: ileon, duoden, pulmon, suprarenale, SNC, uter, testicule (o formă de dimensiuni moleculare mai mici, a cărei secreție este reglată de gonadotropine); în rinichi este găsită la nivel *glomerular* și în *marginea în perie a tubilor contorți proximali*.

b. Acțiunile cert demonstrate ale ECA sunt acelea de *conversie* a angiotensinei I cu producerea de AGT II (intervenție în sistemul renină-angiotensină) și de inactivare a bradikininei (intervenție în sistemul kalicreină-kinină); rol discutabil în *absorbția proteică* la nivel renal și gastrointestinal.

c. Mecanismul biochimic al acțiunii enzimei se bazează pe capacitatea sa de a cliva dipeptide de la nivelul capătului COOH-terminal al polipeptidelor. Selectivitatea sa se datorează afinității substratului, concentrației acestuia și dependenței de clor a enzimei (prezența clorului induce schimbări moleculare ce favorizează legarea acesteia de substrat). *Chelatorii zincului blochează fucționarea enzimei; pe această proprietate se bazează efectul inhibitor al captoprilului asupra ECA.*

d. Activitatea enzimei este stimulată de *corticosteroizi și de hormoni tiroidieni*. Anumite condiții patologice determină stimularea secreției de ACE la nivelul macrofagelor și granuloamelor epiteloide (silicoză, ciroză biliară primitivă, sarcoidoză).

Mai multe peptidaze au efect de clivare a AGT II și AGT III: chinaza cardiacă, umană, tonina, aminopeptidaza (angiotensinaza A2), carboxipeptidaza A (angiotensinaza C), endopeptidaza (angiotensinaza B); ele își exercită acțiunea la nivelul diverselor țesuturi – în special la nivel renal.

Receptorii AGT II

Efectul celular al AGT II se exercită după fixarea acesteia de receptorii specifici ai membranei celulare. Dispuși la nivelul a numeroase organe (rinichi, vasculatură, SNC, ficat, suprarenale) receptorii pentru AGT II sunt de două tipuri: *AT1* și *AT2*, cu subunități alfa, beta și gama.

a. AT1 fac parte din familia receptorilor cuplați cu proteina G; au fost identificați în toate țesuturile care răspund la AGT II: ficat, rinichi (la nivelul glomerulului, vaselor și în medulara externă – pe vase sau tubii drepți proximali), vase, uter, suprarenale, ovar, splină, plămân, creier, cord. Au G = 41.000 D, trei situsuri de glicozilare și există sub forma a două subtipuri (AT1A și AT1B).

Receptorii AT1 mediază aproape toate funcțiile biologice ale AGT II (vasoconstricția, secreția de aldosteron, setea, creșterea, reabsorbția de Na+ în tubii proximali); ei au afinitate mai mare față de

AGT II comparativ cu AGT III. Sunt inhibați specific de către Losartan (bifenilimidazol) și EGF, AMPc și concentrația crescută a AGT II sanguine (acțiune inhibitoare pe numărul și răspunsul receptorilor).

b. AT2 intermediază efectul mitogen al AGT II. Se găsesc în suprarenale, cord, ficat, oliva inferioară, rinichi; la făt apar în piele, limbă, SNC. Au afinitate egală pentru AGT II și AGT III. Sunt inhibați specific de către tetrahidroimidazolopiridine (PD123177).

Mecanismele celulare de acțiune ale AGT II

Pentru receptorii AT1 este cunoscut cu precizie mecanismul de acțiune. După legarea AGT II de receptorii AT1, la nivelul subunității alfa are loc transformarea GDP în GTP, cu stimularea sau inhibiția consecutivă a unor enzime asociate membranei:

- crește nivelul PLC și PLD (la nivel glomerular și al mușchiului neted vascular);
- scade nivelul adenilatciclazei (la nivel tubular).

Ambele variante duc la modificarea concentrațiilor celulare ale mesagerilor secundari:

- creșterea inositol 1,4,5-trifosfatului (IP3) și a diacilglicerolului (DAG);
- scăderea AMPc și GMPc.

IP3 determină eliberarea de calciu din depozite, cu creșterea bruscă a nivelului calciului intracelular. DAG, acționând în prezența calciului și a fosfatidilserinei, activează PKC membranară.

Acțiunile fiziologice ale aiatemului renină-angiotensină

a. renale;
b. vasculare;
c. adrenale;
d. sistem nervos central și periferic;
e. gonadale.

Prin acțiunea simultană la nivelul acestor organe SRA intervine în controlul volumului fluidului extracelular și a presiunii arteriale sistemice, modificând rezistența vasculară și excreția de sare în funcție de schimbările homeostaziei.

Secreția de renină crește în:

- scăderea volumului sanguin circulant – în hemoragii, după diuretice, dietă hiposodată, modificări posturale;
- hipovolemia din insuficiența cardiacă, ciroze decompensate vascular, sindrom nefrotic.

Scăderea secreției de renină este produsă în condiții de retenție hidrosalină.

a. Acțiunea intrarenală a AGT II

Receptorii larg reprezentați la nivel renal asigură posibilitatea exercitării rolurilor multiple ale AGT II:

- reglarea RFG ca răspuns la modificări ale presiunii de perfuzie renală;
- reducerea excreției de Na^+;
- reglarea creșterii și a proceselor reparatorii ale celulelor renale.

(1) Efecte la nivel glomerular

Se exercită asupra tonusului vasculaturii pre– și postglomerulare și asupra tonusului celulelor mezangiale – cei doi factori care influențează RFG.

Scăderea perfuziei renale stimulează descărcarea de AGT II, crescând rezistența arteriolei eferente, fără a influența tonusul arteriolei aferente. Se produce astfel creșterea presiunii hidraulice capilare cu *creșterea presiunii de ultrafiltrare transcapilară* (creșterea fracției de filtrare). Acest mecanism stă la baza proprietății de autoreglare a RFG – rămâne constantă o bună perioadă, la variații apreciabile ale presiunii de perfuzie renală. Acțiunea predominantă pe *arteriola eferentă* se datorează producerii diferențiate de PG vasodilatatorii la nivelul aferentă/eferentă (efectul se egalizează la administrarea de inhibitori de ciclooxigenază – AINS).

Inhibitorii ACE determină o scădere brutală a RFG atunci când sunt administrați la bolnavii cu perfuzie renală scăzută (anulează fenomenul de autoreglare).

AGT II modifică suprafața de filtrare transcapilară (deci valoarea *coeficientului de ultrafiltrare glomerulară Kf*) prin intermediul modificărilor de tonus ale celulelor mezangiale. Acestea se contractă asemenea celulelor musculaturii netede în prezența AGT II. Efectul este temperat de stimularea concomitentă a producției de PG vasodilatatoare, fiind astfel exacerbat de administrarea de inhibitori de ciclooxigenază (AINS).

(2) Balanța glomerulotubulară și efectele AGT II pe reabsorbția tubulară

Schimbările RFG sunt corelate cu cele ale reabsorbției tubulare:

Expansiunea volumului plasmatic crește RFG și scade rata absorbției tubulare; *depleția volemică* scade RFG, dar crește reabsorbția tubulară. Aceste fenomene – *balanța glomerulotubulară* – sunt datorate jocurilor forțelor Starling peritubulare, la rândul lor condiționate hormonal. *Creșterea rezistenței arteriolei eferente și creșterea presiunii oncotice postglomerulare* (efecte dovedite ale AGT II) determină creșterea reabsorbției de fluid izoton la nivelul tubilor proximali.

Receptorii AT1 de la nivelul marginii în perie a celulelor TCP permit exercitarea efectului complex al AGT II asupra absorbției de Na^+, HCO_3^-, fiind responsabili și de:

– stimularea reabsorbției proximale de Na^+ la concentrații cuprinse între 1 și 100 pM;

– inhiharea reabsorbției Na^+ la concentrații de 0,1-1 microM – „natriureza de hipertensiune“ (creșterea presiunii arteriale secundare secreției de AGT II determină creșterea natriurezei). Efectul este mediat de activarea schimburilor Na^+/H^+, cu intervenție simultană în reglarea acido-bazică. Împreună cu Na^+ se absorb HCO_3^- și apa. Receptorii AGT II sunt inhibați specific de saralazină. Densitatea lor este crescută de o dietă hiposodată prelungită și scăzută după dietă hipersodată. Normalizarea volemiei va duce la scăderea reabsorbției de Na^+, dar acest feedback negativ este întrerupt în insuficiența cardiacă congestivă și în ciroza decompensată vascular, unde se continuă stimularea de către AGT II a reabsorbției Na^+, ceea ce explică apariția edemelor.

(3) Efectele pe fluxul sanguin medular

Perfuzia intrarenală de AGT II scade fluxul sanguin medulo-renal, cu afectarea hipertoniei medularei, ceea ce influențează reglarea mecanismului renal de concentrare și diluție a urinei.

b. Efecte vasculare ale AGT II

Crește presiunea arterială prin două mecanisme: creșterea rezistenței vasculare și creșterea volumului circulant intravascular.

(1) Rezistența vasculară este crescută prin acțiune directă asupra celulelor musculare netede din pereții vaselor, ce se contractă sub acțiunea AGT II; răspunsul contractil este important pe arteriolele medii și mici, în special în rinichi, derm, creier, coronare, mezenter.

(2) Creșterea volumului intravascular prin acțiune directă de creștere a reabsorbției proximale de Na^+ și a efectului de stimulare a producției de aldosteron, cu reabsorbție distală de Na^+ și excreție de K^+. Efectul vasopresor este limitat de stimularea producției de PG vasodilatatoare în endoteliu.

(3) O altă acțiune a AGT II la nivel vascular este cea *mitogenică* – stimularea creșterii celulelor musculare netede vasculare prin creșterea sintezei de ARN și proteine (fără afectarea sintezei de ADN).

c. Efectele AGT II la nivelul glandelor suprarenale

Secreția și eliberarea de aldosteron sunt puternic stimulate de AGT II prin acțiune directă asupra glomerularei adrenale, crescând activitatea desmolazei și conversia corticosteronului în aldosteron. Angiotensina II are un efect trofic pe celulele glomerularei adrenale.

Stimularea eliberării de aldosteron este realizată și prin acțiunea AGT II de creștere a eliberării de corticotropină la nivelul SNC.

d. Efectele AGT II la nivelul SNC și periferic

Toate componentele SRA se produc și la nivel central; efectul local al acestora constă în creșterea, prin mecanisme centrale, a valorilor TA și a volumului circulant intravascular prin stimularea tonusului simpatic, a centrului setei și a ingestiei de sare. Angiotensina II acționează și ca stimulator la nivel central al eliberării de corticotropină, prolactină, de hormon luteinizant, de vasopresină și de ocitocină.

e. Efecte generale ale AGT II

(1) La nivel testicular, componente ale SRA sunt implicate în procesele de maturare în cadrul spermatogenezei.

(2) AGT II intrafoliculară contribuie la maturarea ovocitului după expunerea la gonadotropină.

Intervenția SRA în HTA

Formele de HTA primar renin-dependente sunt datorate stenozei de arteră renală și tumorilor secretante de renină. *În cadrul HTA maligne*, vasoconstricția intrarenală determină hipersecreție secundară de renină cu scăderea fluxului plasmatic renal. Circa 20% din bolnavii cu HTA esențială au hiperreninemie.

SRA în nefropatia diabetică

Valorile circulante scăzute ale AGT II în DZ se datorează:

– expansiunii volemice;
– disfuncției sistemului nervos autonom;
– inhibiției transformării intrarenale a proreninei în renină;
– deficitului prostaciclinelor renale.

Rezultă *hiporeninemie cu hipoaldosteronism*, cu hiperkaliemie secundară și acidoză tubulară tip IV. În pofida nivelurilor scăzute, AGT II mediază unele procese fiziopatologice din nefropatia diabetică: proteinuria, creșterea presiunii intraglomerulare, hipertrofia celulelor mezangiale, producția excesivă de matrice extracelulară și creșterea dimensiunilor porilor membranei bazale. Administrarea de IEC în DZ este benefică în stoparea progresiei glomerulosclerozei și a prăbușirii RFG, precum și în diminuarea proteinuriei. Au efect și de stopare a acțiunii inhibitorii a AGT II asupra secreției de PG și asupra metabolismului kininelor.

IEC

Acești compuși sunt utilizați în contracararea acțiunilor negative ale SRA în patologia multor afecțiuni: în plus față de efectele mai sus menționate pentru nefropatia diabetică, IEC s-au dovedit utili în diminuarea proteinuriei.

Sistemul kinină-kalicreină (SKK)

Sistemul K-K are patru componente: kininogen, kalicreină, kinine, kinaze.

Producția de **kininogen** este codificată de o genă situată pe cromozomul 3q26. Există două forme: cu GM mare (88-120 kD) și cu GM mică (50-68 kD). Ambele forme sunt glicoproteine neramificate, care se leagă de receptorii kininici sub acțiunea kininei eliberate de kalicreinele proteolitice. Sediul principal al secreției este la **nivel hepatic**, de unde este transportat plasmatic sau legat de membrana trombocitelor sau neutrofilelor până la nivelul rinichilor. Alfa-2-globulin-kininogenul este substratul pe care acționează kalicreinele pentru a genera kinine (BK, Lys-BK).

Kalicreinele

Familie de lanțuri polipeptidice glicozilate ce conține 25 de forme enzimatice cu greutatea cuprinsă între 27 și 40 kD. Prezența acidului aspartic în poziția 183 a moleculei le conferă capacitatea de a cliva substratul în reziduuri bazice. Există două grupe enzimatice ce diferă prin proprietățile lor fizice, chimice și imunologice.

*a. **Kalicreina plasmatică*** are ca substrat kininogenul cu greutate moleculară mare, implicată în activarea cascadei de coagulare.

*b. **Kalicreina glandulară*** (tisulară) – prezentă la nivelul glandelor salivare, pancreasului, intestinului, plasmei, rinichiului.

c. Forma specifică țesutului renal – ***kalicreina „autentică"*** – se secretă sub forma precursorului prekalicreină în celulele tubilor distali și colectori ai corticalei.

Kininele

Prin acțiunea kalicreinei asupra kininogenului rezultă enzime cu structura derivată din cea a nonapeptidului bradikinină (BK). Kininele filtrate nu pot pătrunde până la nivelul tubilor distali (acolo unde activitatea kininică este de cea mai mare intensitate) deoarece acțiunea kininelor renale este paracrină: sunt generate în vecinătatea situsurilor unde își vor exercita acțiunea (kalicreina secretată în celulele tubilor colectori și distali clivează kininogenul produs local sau pe cel existent în urină și provenit din filtrarea glomerulară a celui plasmatic).

Proteaze parakalicreină tisulară kalicreină

Cel mai cunoscut dintre acești compuși este bradikinina (BK), apoi kallidina (Lys-BK), mai rare fiind Met-Lys-BK, Ie-Ser-BK (T-kinina).

Kininele acționează la nivel celular după legare pe receptorii specifici (BK1 și BK2) de la nivelul ductelor colectoare corticale și medulare).

Acțiunea kininelor la nivel renal

a. Glomerulară – modulează hemodinamica

BK și kallidina cresc fluxul plasmatic glomerular și, în mai mică măsură, rata de filtrare, prin reducerea tonusului arteriolei aferente; favorizează eliberarea de renină ca răspuns la hipotensiune.

b. Tubulară

- inhibă transportul de Na^+ și permeabilitatea la apă induse de vasopresină în tubii colectori corticali, determinând diureză cu natriureză;
- determină secreția de Cl^- în tubii colectori distali.

Aceste efecte sunt *blocate* de inhibitorii de ciclooxigenază și de inhibitorii ramurii leucotrienice a metabolismului acidului arahidonic.

Clearance-ul kininelor plasmatice

Este asigurat de funcționarea a trei sisteme enzimatice:

- *kinaza I* – arginincarboxipeptidază care clivează arginina terminală;
- *kinaza II* (enzima de conversie a A I) – situată la polul luminal al celulelor endoteliale;
- *kinaza III* – rară.

Activitatea lor este blocată de fosforamidon (inhibitorul enzimei de conversie a A I).

Factorul natriuretic atrial (FNA)

Localizare

FNA este stocat granular în *miocitele atriale* ca propeptid cu 126 aminoacizi (forma gamma) și este eliberat în circulație ca FNA cu 28 aminoacizi (forma alfa).

Secreția FNA

Stimulul = *creșterea presiunii din atrii*, presiune care dilată peretele atrial. Stimuli pentru secreția FNA sunt și administrarea de vasoconstrictoare (vasopresină AGT II-AGT II, endotelină), perfuziile (prin hipervolemie), tahicardia, întoarcerea venoasă crescută.

a. Forma secretată este pre-pro-FNA cu 151 aminoacizi; forma de stocaj este pro-FNA cu 126 aminoacizi. Gena responsabilă se află pe cromozomul 1 și are 3 exoni întrerupți de 2 introni. Primul exon codifică primii aminoacizi din pre-pro-FNA, al treilea exon codifică doar tirozina terminală, al doilea intron codifică porțiunea activă a pre-pro-FNA. ARNm al FNA din celulele atriale are o concentrație concordantă cu nivelul volemiei și natremiei; instalarea brutală a insuficienței cardiace congestive (exemplu – după infarct miocardic acut) crește ARNm; reglarea expresiei genei și secreția FNA sunt corelate cu volemia.

b. Reglarea secreției este făcută și pe cale endocrină: mineralocorticoizii, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, catecolaminele, PG, endotelina, vasopresina cresc secreția de FNA. Efectul acestor hormoni se traduce, în final, prin creșterea presiunii atriale. T 1/2 este de 1-4 minute; degradarea se face în rinichi (predominant), ficat, plămâni, plasmă, inimă.

c. Receptorii FNA se află în vase, sistem nervos central și periferic, suprarenale, rinichi. Numărul receptorilor este mai mare la nivel glomerular și în tubii colectori din medulara internă decât în restul nefronului. Sunt descrise trei tipuri de receptori: A și B – ca receptori biologic activi; C (receptor clearance) servește ca depozit pentru sechestrarea și eliberarea FNA. Al doilea mesager celular este sintetizat la nivelul membranei prin activarea guanilat-ciclazei, cu producere de guanozin 3'-5' monofosfat ciclic (GMPc).

Efectele renale ale FNA

a. Glomerular

După administrarea i.v. se produce vasodilație renală prin mecanism indirect (secundar hipotensiunii arteriale sistemice). Dozele mari de FNA cresc RFG prin vasoconstricția eferentei și vasodilatația aferentei.

b. Tubular

Efectul major se exercită pe *tubii colectori din medulara internă*, la nivelul porțiunii terminale a nefronului în papilă: *natriureză crescută* cu modificare nesemnificativă a kaliurezei. Natriureza se produce prin inhibiția reabsorbției Na^+. Nu există o corelație între RFG crescută și efectul natriuretic al FNA: celulele tubilor colectori din apropierea papilei au o concentrație crescută de GMPc; este inhibată captarea Na^+ de către aceste celule. *Acțiunea FNA* este de inhibiție a canalelor de Na^+ aflate pe membrana luminală a celulei. Inhibiția NaK-ATP-azei se produce indirect, prin scăderea solicitării proceselor consumatoare de oxigen. Factorul natriuretic atrial inhibă canalele amilorid-senzitive de ieșire a Na^+ din celulă, deci inhibă atât intrarea cât și ieșirea transcelulară a Na^+.

Natriureza crescută se asociază cu poliurie și calciurie crescută, magneziurie crescută, fosfaturie crescută – ceea ce sugerează că FNA inhibă și mecanismele de reabsorbție ale tubului contort proximal (TCP), dar acest efect se manifestă doar în prezența unor niveluri crescute de AGT II, dopamină sau a scăderii nefronilor funcționali activi (NFA) la mai puțin de 30%. Lipsa receptorilor sau reprezentarea lor foarte redusă sugerează că FNA acționează la nivelul TCP prin inhibarea unor substanțe ce acționează la acest nivel (AGT II, dopamina). Factorul natriuretic atrial inhibă reabsorbția Cl^- indusă de vasopresină.

c. FNA în IRC

Pe măsura degradării funcției renale, tendința la hipervolemie este certă, iar creșterea FNA e regulă, ceea ce explică excreția crescută de apă și sare per nefron. *Dozarea FNA este un marker al hipervolemiei mai util decât presiunea venoasă centrală (PVC).* Inițierea hemodializei scade nivelul FNA, dar valorile sale vor suferi variații corelate cu „câștigul" ponderal al hemodializatului între ședințele de hemodializă, deci cu volemia. La un număr de NFA < 40%, creșterea FNA se produce în paralel cu aportul de sare; majoritatea binefrectomizaților au valori crescute ale FNA.

d. FNA în IRA

Factorul natriuretic atrial are efect de prevenire a instalării oligoanuriei; instalarea nefritei tubulo-interstițiale acute determină depleție de ATP, iar creșterea FNA va fi paralelă cu regenerarea ATP. Evoluția spre nefrită tubulo-interstițială acută a unei azotemii extrarenale ischemice este oprită mai eficient prin administrare de FNA decât prin reechilibrare hidroelectrolitică clasică, mai ales dacă administrarea se face destul de repede după instalarea ischemiei.

Efectele extrarenale ale FNA

a. Acțiune hipotensivă

Se desfășoară prin scăderea debitului cardiac, reducerea volemiei, vasodilatație periferică (acțiuni mediate prin stimulare parasimpatică, inhibiție a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar și prin acțiune directă pe vase și cord). Efectul dispare după vagotomie. Factorul natriuretic atrial are efect hipotensor și la bolnavii anefrici, deci efectul antihipertensiv nu poate fi explicat numai prin natriureză. Efectul vasodilatator este evident numai în cazul preexistenței unui tonus vascular arterial crescut; este dovedită și acțiunea flebodilatatoare a FNA.

b. Inhibiția secreției și acțiunii reninei plasmatice

Acțiunea se datorează inhibiției tonusului simpatic al celulelor juxta-glomerulare renin-secretoare; inhibiția directă a secreției de renină este mediată de GMPc.

c. Acțiunea asupra cortico-suprarenalei

Secreția de aldosteron este inhibată de dilatarea atrială; perfuzia cu FNA scade secreția de aldosteron, dar nu modifică secreția de cortizol. Inhibiția secreției de aldosteron poate fi secundară inhibiției reninei, dar și unui efect direct al FNA asupra celulelor secretoare de aldosteron care au receptori pentru FNA. Concentrații ale FNA peste 100 pM au efect de inhibiție a aldosteronului prin ambele mecanisme.

d. Acţiunea la nivelul SNC

Receptorii pentru FNA se află în special în zona nucleilor supraoptic şi paraventricular, zone implicate în menţinerea valorilor presiunii arteriale. Acţiunea FNA se face corelat cu cea a vasopresinei doar în ceea ce priveşte echilibrul apei, nu şi în cel al natriului. Acţiunea diuretică a FNA este potenţată de abilitatea sa de a inhiba acţiunea vasopresinei de reţinere a apei.

FNA în insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)

Valorile crescute ale FNA sunt indicatori ai severităţii ICC. Factorul natriuretic atrial sanguin creşte mai ales prin secreţie atrială, mai puţin prin scăderea clearance-ului. Stimulul primar pentru creşterea FNA este distensia atrială; secundar, creşterea FNA se datorează AGT II şi vasopresinei. Nivelul seric al FNA scade pe măsură ce scade volemia, greutatea corporală, presiunea venoasă jugulară, deci ar fi un *indicator bun pentru a aprecia răspunsul la tratament*. Rinichiul răspunde slab la acţiunea FNA, tabloul patogenic fiind dominat de sistemul nervos simpatic şi de sistemul renină-angiotensină. În ICC refractară se instalează rezistenţă la administrarea de FNA.

FNA în ciroza hepatică (CH)

Ciroza hepatică decompensată vascular evoluează spre etapa de ascită netratabilă, moment în care sindromul hepatorenal este, de regulă, fatal. Instalarea unui shunt Le Veen produce poliurie şi hipernatriureză, în care FNA joacă rolul esenţial (concentraţia tubulară de GMPc creşte semnificativ). Valorile FNA sunt crescute peste normal, dar retenţia de Na din ciroză nu se datorează absenţei FNA sau lipsei de răspuns la FNA. Activitatea nervoasă simpatică crescută şi activarea sistemului renină-angiotensină ar fi cauza imposibilităţii FNA de a produce natriureză.

Încercările de a produce natriureză şi forţarea diurezei cu FNA într-o ascită netratabilă fără shunt Le Veen au dus la hipotensiune. Ciroticii care răspund la FNA au renină şi aldosteron la valori joase, dar FNA nu a intrat în arsenalul terapeutic al ascitei cirogene datorită efectului diuretic redus şi al efectelor sistemice uneori majore.

FNA şi HTA

Factorul natriuretic atrial are acţiune diuretică, natriuretică, vasodilatatoare, inhibitoare a eliberării de renină şi aldosteron. HTA esenţială evoluează, de regulă, cu creşterea FNA, dar nu există dovezi de lipsă de răspuns a rinichiului la acţiunea FNA.

Urodilatinul

a. Generalităţi

Urodilatinul este un peptid natriuretic, izolat din urină, cu o structură rezultată din clivajul polipeptidului proFNA; conţine cu 4 aminoacizi mai mult faţă de FNA (urodilatinul este o „versiune" lărgită a FNA). Peptidul alungit aminoterminal 95-126 reprezintă urodilatinul, iar sinteza sa se face în tubii colectori, predominant în zona apicală, ceea ce explică prezenţa sa în urină.

b. Acţiune

Urodilatinul stimulează acumularea GMPc în celulele tubilor colectori. Fragmentul aminoterminal al urodilatinului împiedică acţiunea proteazelor. Spre deosebire de FNA, nu este stocat după producere. Factorul natriuretic atrial are aceiaşi receptori ca şi urodilatinul. Nivelul FNA nu este corelat cu nivelul natriurezei; eliminarea urinară de urodilatin este strâns corelată cu natriureza. Eliminarea urinară a urodilatinului este corelată şi cu concentraţia Na^+ în LCR, sugerând un control nervos al producerii urodilatinului. Efectul natriuretic al urodilatinului este mai mare decât al FNA datorită rezistenţei urodilatinului la acţiunea proteazelor. Are efect de prevenire a IRA dacă este administrat perioperator. În cazul administrării i.v. în bolus, efectele evidente ale urodilatinului sunt de scădere a PVC şi a presiunii pulmonare, efecte benefice în tratamentul ICC. Efectul său natriuretic este mai sigur şi mai puternic decât al FNA.

PNB

Diferă de FNA prin supraadăugarea a 5 aminoacizi, fiind format din 32 aminoacizi, având şi alte modificări la capetele carboxi şi aminoterminale. Găsit iniţial în creier (B = *brain*), are cea mai mare concentraţie în cord, fiind considerat neuro-modulator al volemiei şi al funcţiei cardiace. Concentraţia serică şi tisulară miocardică este mai mică decât a FNA; concentraţia creşte în ICC mai ales prin secreţie la nivelul ventriculilor. Are aceeaşi acţiune ca FNA: hipotensivă, natriuretică, inhibitorie a secreţiei aldosteronului, acţionând pe aceiaşi receptori, cu acelaşi mecanism de acţiune intracelular.

PNC

Se găseşte în creier, inimă, rinichi. Nu există formă circulantă, ceea ce sugerează rolul autocrin al acestui peptid, ca semnal între celula endotelială care îl sintetizează şi celulele muşchiului neted. Diferă ca structură de FNA. Are aceleaşi situsuri şi mecanisme de acţiune ca FNA.

Peptizi derivaţi ai pro-FNA

Pro-FNA are 126 aminoacizi; clivarea fragmentului 99-126 formează FNA; restul polipeptidului

(1-98) are și el efect natriuretic, ca și fragmentele (FNA sintetic este fracțiunea 31-67 și are aceleași efecte ca și FNA natural). Dar FNA sintetic, spre deosebire de FNA natural, nu inhibă canalele de Na^+ pentru a produce natriureză, ci inhibă NaK-ATP-aza. Efectul e accentuat în cazul administrării concomitente de inhibitori ai ciclooxigenazei (antiinflamatoare nesteroidiene).

Factorii ouabain-like

Sunt inhibitori ai Na^+/K^+-ATP-azei, prin competiție cu ouabaina pe receptorii specifici, având acțiune natriuretică în cazul hipervolemiei cu hipernatremie. Valori crescute ale factorilor ouabain-like sunt întâlnite și în cazul hipertensiunii arteriale esențiale, ceea ce sugerează inhibiția Na^+/K^+-ATP-azei din celulele vasculare ca unul din mecanismele patogenice ale HTA. În IRC creșterea factorilor ouabain-like se datorează hipervolemiei; dovadă este scăderea lor după dializă.

Endotelinele (E)

Generalități

Endotelinele sunt peptide cu 21 aminoacizi cu 3 izoforme – ETl, ET2, ET3; genele se află pe cromozomii 6, 1, 20. Endotelina matură rezultă din clivajul perechii dibazice Lis-Arg cu apariția endotelinei mari, cu 39 aminoacizi (pre-pro-E) care nu are proprietăți vasoactive. Apariția E active se face prin intervenția unei enzime.

Reglarea producției de endotelină

Nivelul circulant al E (predominant ETl) este indicator al producției de E; factorii care stimulează și inhibă producția de endotelină sunt:

a. Hormonali

(1) Stimulatori
- angiotensina II;
- arginin-vasopresina;
- endotelina-1;
- epinefrina;
- insulina;
- glucocorticoizi;
- prolactina.

(2) Inhibilori
- FNA;
- PNB;
- bradikinina.

b. Mediatori ai inflamației stimulatori
- endotoxina;
- interleukina-1;
- factor de necroză tumorală;
- interferon-beta.

c. Factori de creștere stimulatori
- factor de creștere epidermic;
- factor de creștere insulin-like;
- factor beta de creștere și transformare.

d. Factori ai coagulării

(1) Stimulatori:
- trombina;
- tromboxan A_2;
- factor tisular activator al plasminogenului.

(2) Inhibilori:
- heparina;
- prostaciclina.

e. Alți factori

(1) Stimulatori:
- calciu-ionofori;
- hipoxia;
- stres mecanic;
- lDL-oxidate.

(2) Inhibitori:
- activatori de protein-kinază A;
- oxidul nitric;
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Localizare

ET l o găsim predominant în endoteliul plămânului, în SNC, în inimă, în tractul gastrointestinal, în rinichi, în placentă; este produsă exclusiv endotelial.

ET 2 predomină în intestinul subțire și în intestinul gros.

ET 3 predomină în SNC,în medulara rinichiului.

Efectul E

Este vasoconstrictor pe vene și artere, prin acțiune pe musculatura netedă. Debutul contracției este lent; vasoconstricția este de durată și depinde de cantitatea de E. Administrarea de E marcată cu I125 „întărește" conturul vascularizației din rinichi, creier, suprarenale, intestin, plămâni. Au fost evidențiate 2 tipuri de receptori ET A și ET B. Celulele endoteliale au numai receptori ET B; receptorii ET A se găsesc în musculatura netedă, în musculatura bronșiilor, în miocard, în ficat. Modularea rezistenței vasculare periferice este controlată de ET B. Hormonii vasoactivi folosesc alți receptori, specifici pentru fiecare substanță. Endotelina mobilizează rezervele de Ca_2^+ și crește influxul spre celulă al Ca_2^+. Endotelina stimulează fosfolipaza A2 care duce la intervenția PG cu alterarea balanței între substanțele vasoconstrictoare și cele vasodilatatoare. Stimulează creșterea și proliferarea celulelor musculaturii netede, endoteliale, gliale, fibroblaste, mezangiale. Secreția vectorială, efectul de barieră al endoteliului, nivelul sanguin foarte mic sugerează că E este un mediator cu acțiune predominant paracrină.

După administrare i.v. se produce vasodilatație (hipotensiune) de scurtă durată, urmată de vasoconstricție (HTA) prelungită. Efectul vasoconstrictor este mai important pe vene, dar mai evident după administrarea intraarterială, deoarece, la administrare i.v., 60% din E rămâne în plămâni. Debitul cardiac crește după vasoconstricție; bradicardia este regulă. Blocantele canalelor de calciu nu au efect semnificativ asupra fazei inițiale a efectului presor; ulterior scad TA. Vasele periferice musculare, cele renale și mezenterice sunt mai sensibile la acțiunea E; vasele pulmonare răspund slab la E; dacă administrăm E i.v. după un pretratament cu captopril, metscopolamină, efectele E sunt aceleași, ceea ce sugerează un mecanism neuroumoral de acțiune. Administrarea intracerebrală crește tonusul simpatic; hipertonie simpatică și hiperendotelinemie întâlnim în ICC și sindromul hepatorenal.

Endotelina și rinichiul

Rinichiul are numeroși receptori ET A și ET B, localizați în *glomerul* și în *medulara internă*.

Celulele endoteliale glomerulare, celulele mezangiale sintetizează E (nu ET 2), dar posedă și endopeptidaze ce catabolizează E. Sinteza crește paralel cu nivelul Ca_2^+ intracelular și este stimulată de trombină, de ATP și de PAF. Sinteza scade în cazul unei concentrații crescute de AMPc după administrarea de forskolină, izoproterenol, 8 bromo-AMPc. Concentrația urinară a E este aproximativ de 6-7 ori mai mare decât în plasmă datorită cantității crescute de endopeptidaze din TCP. Rinichiul asigură un clearance ridicat al E, dar concentrația E în vena renală nu o depășește pe cea din circulația sistemică, pentru că rinichiul nu este responsabil de producerea E circulante.

Toate celulele renale pot produce E, dar nu au toate receptori pentru E; rolul E este autocrin și paracrin. Administrarea E în artera renală are inițial un efect vasodilatator de scurtă durată (inhibat de AINS), urmat de un efect vasoconstrictor de durată și intensitate doză-dependente. Efectul vasoconstrictor este de 30 ori mai intens ca al AGT II și de 500 ori decât al norepinefrinei; se manifestă pe arterele pre– și postglomerulare. Dublarea concentrației plasmatice duce la reducerea FSR fără a modifica RFG, ARP sau FNA. Dozele mai mari scad și RFG, dar efectul este disproporționat față de scăderea mult mai semnificativă, concomitentă a FSR. Pretratamentul cu aspirină, indometacin și meclofenamat accentuează efectul vasoconstrictor (ca și la AGT II, efectele vasculare sunt accentuate de prostanoizii vasodilatatori).

Blocantele de calciu și inhibitorii PAF scad efectul vasoconstrictor al E. În condiții fiziologice, endotelinemia normală nu este un modulator al TA sistemice sau renale. Efectul vasoconstrictor intrarenal după administrarea i.v. de E se manifestă mai mult pe arteriola eferentă decât pe aferentă, cu creșterea presiunii de filtrare. Creșterea presiunii intraglomerulare nu apare în cazul pretratamentului cu AINS (efect prostanoid). În cazul în care cantitatea de E administrată este mare, constricția este egală ca intensitate pe eferentă și pe aferentă. Administrarea E în artera renală scade RFG și presiunea hidrostatică prin acest efect vasoconstrictor de intensitate egală pe cele două arteriole glomerulare. Pretratamentul cu captopril nu are efect asupra constricției induse de E. Constricția aferentei (nu și a eferentei) este inhibată de blocantele de calciu, deci influxul Ca^{2+} este responsabil de vasoconstricția aferentei indusă de E. Structurile muscular-like ale celulelor mezangiale au receptori ET A și ET B, putând produce E; ele se contractă după administrarea E, dar rolul celulelor mezangiale în hemodinamica intrarenală este controversată. Efectul se datorează influxului Ca^{2+}, cu creșterea turnover-ului inozitolfosfolipidului, ceea ce sugerează că E activează fosfolipaza C. Fosfolipaza A2 crescută eliberează arahidonat, ca și PGE_2, prostaciclină, tromboxan A2. Efectul mitogen al E este cert; activarea schimbului Na^+/H^+ crește pH-ul intracelular au rol în proliferarea celulară.

Endotelina și excreția Na

Alterarea funcției rinichiului de menținere a volemiei se traduce prin HTA și edeme. E stimulează producerea hormonilor generali și locali cu rol pro- și antinatriuretic. E induce HTA doză-dependentă, cu scăderea RFG și natriureză crescută; prăbușirea RFG după doze mari de E va scădea și natriureza. Dozele de E care nu cresc TA nu produc hipernatriureză: efectele E sunt dependente de doză și de modificările hemodinamicii intrarenale.

Factorul natriuretic atrial reduce net efectele E; există o corelație strânsă între nivelul E și cel al FNA; natriureza indusă de E este net diminuată de administrarea concomitentă de FNA. Inhibitorii ciclooxigenazei scad efectul presor și natriuretic al E. Prezența receptorilor ET B (nu și ET A) pe ramul ascendent al ansei Henle este responsabilă de efectele E asupra transportului de Na^+. Interacțiunea E cu sistemul renină-angiotesină-aldosteron este esențială pentru modificarea hemodinamicii intrarenale. În caz de HTA, E stimulează producția de renină; HTA indusă de E va crește ARP și nivelul sanguin al aldosteronului. Producția de aldosteron este secundară hiperreninemiei, dar și acțiunii directe a E asupra producției de aldosteron și indirecte prin potențarea efectului corticotropinei. Ad-

ministrarea de E are efect diuretic, chiar și în absența hipernatriurezei.

Endotelina în fiziopatologia renală

Endotelina participă la mecanismele patogenice ale toxicității ciclosporinei, din rejetul grefei renale, IRA, sindromul hepatorenal, progresia bolilor renale.

a. Nefrotoxicitatea ciclosporinei este doză-dependentă, producând scăderea RFG, vasoconstricție, HTA sistemică. Efectul cert este de distrugere și detașare a celulelor endoteliale. O doză toxică de ciclosporină crește nivelul seric al E de peste 40 ori față de normal și de 3-4 ori mai mult ca la dializați. Alteori, rejetul se instalează după doze toxice de ciclosporină, prin fenomene de vasculită endotelială, infiltrat mononuclear al intimei și necroză fibrinoidă, traducând efectul local al E pe endoteliul vascular.

b. Scăderea RFG din **IRA** lezează endoteliul, ceea ce modifică hemodinamica prin deficit de vasodilatatoare sau/și eliberarea locală, intrarenală, de vasoconstrictoare. Anticorpii anti-E ca pretratament atenuează hipoperfuzia glomerulară instalată prin mecanism ischemic; ARNm pentru E crește după 2 ore de ischemie. Endotoxinele și mediatorii inflamației stimulează producția de E. Administrarea i.v. de TNF-α crește E. Endotelina este implicată atât în IRA, prin mecanism ischemic, cât și în IRA, prin mecanisme toxice.

c. O nefropatie cronică scade RFG cu hiperperfuzie-hiperfiltrare-hipertrofie a nefronilor restanți, ceea ce sclerozează glomerulii și le reduce funcționalitatea. Elementul major de scleroză glomerulară îl constituie HTA. Endotelinemia într-o nefropatie cronică este corelată cu TA sistolică, cu proteinuria și cu numărul și intensitatea glomerulilor sclerozați. Creșterea producției locale de E este corelată cu fluxul sanguin crescut, deci cu hiperperfuzia nefronilor restanți. Mediatorii inflamației și factorii coagulării implicați în nefropatia de fond produc creșterea nivelului E. Administrarea de antagoniști specifici ai ETA scade proteinuria și severitatea leziunilor scleroase.

Rolul endotelinei în hemodinamica bazală și în șoc

Endotelina nu intervine în hemodinamica imediată; efectul vasoconstrictor se instalează tardiv. Endotelina potențează acțiunea altor vasomodulatoare, ca norepinefrina. Administrarea intracerebroventriculară de E produce tahicardie, HTA, creșterea concentrației serice de norepinefrină și de epinefrină; blocarea acestor efecte se face cu fenoxibenzamină și cu prazosin, ceea ce sugerează hipertonia simpatică ca mecanism al vasoconstricției induse de E. Endotelina crește în ICC, în infarct miocardic acut, în șoc, în anafilaxie, în intervenții chirurgicale și în sindrom hepatorenal; toate sindroamele menționate sunt însoțite de diminuarea capacității rinichiului și a plămânului de a capta peptizii, dar și de eliberarea de mediatori neurohormonali (norepinefrină), care stimulează producția de pre-pro-ET 1 în endoteliul vascular. Endotelina crește mai ales în prăbușirea brutală a volemiei (șoc), și mai puțin în cea lentă (ICC).

Rolul endotelinei în HTA sistemică

Efectul vasoconstrictor sistemic (inclusiv renal) al E, ca și modularea tonusului simpatic, sugerează un rol al E în patogenia HTA. Certitudinea o dă hemangioendoteliomul – tumoare a vaselor sanguine cu endotelină crescută (de 10-15 ori) și HTA severă. Se cunosc 3 mecanisme prin care endotelina intervine în patogenia HTA:

– endotelină crescută;
– catabolism endotelial scăzut;
– sensibilitate periferică crescută.

În HTA malignă, endotelina se dublează; la cei cu HTA border-line nivelul E este de 0,9-1,5 ori mai mare decât normal. *Endotelina nu este implicată în producerea HTA decât în formele severe.* Sensibilitatea periferică crescută la E accentuează efectul altor vasoconstrictoare și mai ales hipertonia simpatică.

Medulipina

Generalități

Rinichiul are efecte anti– și prohipertensive. Acțiunea **prohipertensivă** rezultă din activarea sistemului RA (în principal) și din retenția de sare și apă. Acțiunea **antihipertensivă** este determinată în principal de natriureză și, adițional, de către un sistem hormonal – medulipina. **Celulele interstițiale renomedulare (CIR)** situate între ansele Henle, *vasa recta* și ductele colectoare din papilele renale secretă medulipina I, inactivă (Med I); Med I trece în sânge și este transportată la nivelul ficatului, unde este convertită în Med II (activă). Med II are acțiune vasodilatatoare: scade tonusul simpatic, produce diureză și natriureză, are efect inhibitor asupra SNC. CIR secretă și PG (se comportă ca autacoizi în papilele renale) și proteoglicani (conțin în special acid hialuronic și mențin interstițiul papilelor renale). În administrare i.v. Med I are efect vasodepresor în modalitate monofazică sau bifazică; în paralel cu scăderea TA se produce și supresia activității simpatice cu bradicardie sau fără modificarea frecvenței cardiace. Efectul vasodepresor al Med I este inhibat de Tween 20, ketoconazol, acid N-butil boronic. Aceste substanțe nu inhibă efectul vasodepresor al altor vasodilatatoare de către rinichi (PGE_2, PGI_2, bradikinina).

Relația cu HTA experimentală

Papilectomia renală, nefrectomia bilaterală, papilectomia chimică secundară administrării de 2-brometilamină-hidrobromid, atrofia sau necroza papilare sunt urmate de creșterea TA, secundară deficienței de Med I. În IRC, CIR sunt în număr scăzut sau/și lezate; deficiența de Med I contribuie la patogeneza HTA. CIR sunt lezate și în număr scăzut și în HTA malignă. Disfuncția CIR scade secreția de Med I, afectând și controlul TA. Se cunosc 5 mecanisme prin care se produce acest fenomen:

- AGT II are efect direct asupra CIR, de inhibiție a secreției de Med I;
- pentru ca CIR să secrete Med I este nevoie de o presiune mare de perfuzie în artera renală;
- scăderea sintezei de oxid nitric (EDRF = *endothelin derivated relaxing factor*) inhibă secreția de Med I, efect mediat prin scăderea fluxului sanguin renopapilar;
- inhibiția ciclooxigenazei poate inhiba secreția de Med I;
- stimularea nervilor simpatici inhibă secreția de Med I.

Relația rinichi-ficat

Administrarea de Med I în venele periferice induce vasodilatație. Administrarea de Med I în vena portă scade intervalul de instalare a efectului hipotensor. Scoaterea ficatului din circulație previne vasodepresia produsă de Med I, aceasta trebuind să traverseze ficatul pentru a deveni activă). Citocromul P 450, dependent de NADPH, este implicat în activarea Med I; inducția citocromului P 450 prin fenobarbital este urmată de scăderea accelerată a TA; inhibiția lui cu SKF 525A și ketoconazol previne scăderea TA. Administrarea de BW 755C, inhibitor al ciclooxigenazei și lipooxigenazei, potențează scăderea TA; inhibiția primelor căi ale acidului arahidonic potențează pe cea de a treia, cea a citocromului P 450.

Relația cu sistemul RA

Când angiotensina circulantă este crescută, CIR nu-și exercită efectul lor antihipertensiv; când AGT II este scăzută, CIR devin eficiente. Aceasta sugerează că AGT II are acțiune directă asupra CIR, de supresie a secreției de Med I. CIR au receptori pentru AGT II.

Relația cu presiunea de perfuzie renală

Creșterea presiunii de perfuzie în artera renală reprezintă factorul principal ce influențează secreția de Med I. Sunt mai multe mecanisme implicate în secreția de medulipină:

- scăderea osmolarității renopapilare datorită fenomenului de spălare (*washout*);
- creșterea PO_2 renopapilar;
- creșterea presiunii în interstițiul renopapilar via ramura ascendentă *vasa recta*. Prăbușirea presiunii în artera renală stopează secreția de Med I; factorii de mai sus acționează invers și se produce inhibiția secreției de Med I. Creșterea activității nervilor simpatici și inhibiția sintezei de EDRF inhibă secreția de Med I.

Efecte asupra hemodinamicii renale

Administrarea de Med I scade presiunea sanguină prin scăderea rezistenței vasculare renale. Crește FPR și RFG rezultând poliurie și natriureză, creșterea excreției osmolare și a clearance-ului osmotic. Med acționează ca diuretic, corectând și modificările hemodinamice asociate.

Sindromul hipermedulipinic

Asociază hipotensiune arterială și hipermedulipinemie; examenul anatomopatologic al rinichiului evidențiază o tumoare benignă (hipermedulipinom) ce conține adipocite și CIR.

Concluzii

Sistemul medulipinic scade TA în aceeași măsură in care sistemul RA o crește; sunt sisteme opuse. Creșterea presiunii de perfuzie în artera renală determină secreție de Med I și generarea de Med II, inhibiția secreției de renină și scăderea generării de AGT II; scăderea TA are efect invers. *Med II* este un *vasodilatator* ce suprimă tonusul simpatic, produce diureză și natriureză, are efect inhibitor asupra SNC.

AGT II are efect *vasoconstrictor*, crește tonusul simpatic, produce retenție de sare și apă la nivel renal, stimulează SNC. Există un echilibru între cele 2 sisteme; funcționarea defectuoasă a sistemului medulipinic, care rezultă din lipsa sau lezarea CIR ori din cauza factorilor care inhibă din CIR (AGT II, scăderea sintezei EDRF, stimularea nervilor renali simpatici, inhibiția ciclooxigenazei) joacă rol în patogenia HTA. Medulipina poate fi folosită pentru tratamentul HTA întrucât este activă pe cale orală.

Metaboliții vitaminei D

Structură

Vitaminele D_2 (ergocalciferol) și D_3 (colecalciferol) sunt secosteroli rezultați din clivarea fotolitică a inelelor B ale ergosterolului și, respectiv, dehidrocolesterolului; au activitate antirahitică slabă și necesită transformare în forma activă a vitaminei D = $1,25(OH)_2D_3$ sau calcitriol, hormon ce acționează prin receptori specifici și care controlează predominant homeostazia fosfocalcică.

Metabolismul vitaminei D

a. Producerea fotochimică a vitaminei D_3

Vitamina D_3 este produsă în piele ca provitamină D (7-dehidrocolesterol). Prin expunerea tegumentelor la lumină, în special la raze ultraviolete (290-315 nm) se produce conversia fotolitică a 7-dehidrocolesterolului în previtamina D, care, prin izomerizare termică, trece în vitamina D_3.

Producerea vitaminei D_3 la nivelul pielii depinde de diverşi factori:

- vârstă – relaţie invers proporţională;
- ecranele protectoare de soare (cele care blochează razele U.V.);
- melanina se comportă ca un ecran de soare şi previne fotoliza provitaminei D_3.

Expunerea prelungită la soare poate duce la conversia în produşi inerţi: tahisterol şi lumisterol (mecanism care previne supraproducţia de vitamina D_3).

b. Absorbţie

Cantităţi semnificative de vitamina D există în uleiul de peşte, în ou, în ficat. Absorbţia se produce în prima parte a intestinului subţire şi necesită prezenţa sărurilor biliare, o suprafaţă crescută de absorbţie şi legarea de chilomicroni în limfă pentru ca vitamina D să fie eliberată în sânge. În sindromul de malabsorbţie, în boli intestinale, în tulburări în secreţia bilei pot apărea deficienţe de vitamina D.

c. Metabolizare în 25(OH)D

Hidroxilarea C25 are loc în ficat sub acţiunea 25-hidroxilazei (monooxigenază a citocromului P 450).

d. Trecerea 25(OH)D în $1,25(OH)_2D_3$ în rinichi

O a doua hidroxilare se produce în rinichi, sub acţiunea 1α-hidroxilazei, enzimă localizată în membrana internă a mitocondriilor; aceasta este o monooxigenază a citocromului P 450 şi necesită oxigen molecular, feredoxin şi feredoxin reductază. Hidroxilazele se găsesc în tubul contort proximal, care este stimulat de PTH, şi în *pars recta*, care este stimulată de calcitonină. Timpul de înjumătăţire al $1,25(OH)_2D_3$ este de 6-8 ore. Valorile sanguine normale se situează între 25 şi 50 pg/ml. Este transportată de o proteină specifică (vitamina D *binding-protein* DBP); o cantitate mică circulă legată de albumină. 99% din vitamina D_3 activă circulă legată; numai 1% (liberă) este activă biologic. Atunci când se modifică nivelul plasmatic al proteinelor totale (scade DBP în bolile hepatice, creşte în timpul tratamentului cu estrogeni), apar modificări paralele ale nivelului total al $1,25(OH)_2D_3$, dar concentraţia fracţiunii libere rămâne nemodificată.

e. Producţia extrarenală de $1,25(OH)_2D_3$

Apare numai în condiţii patologice: sarcină, sarcoidoză, IRC.

În IRC, producerea extrarenală de $1,25(OH)_2D_3$ poate normaliza nivelul seric al acesteia, atunci când 25(OH)D este crescut peste nivelurile fiziologice.

f. Transformarea 25(OH)D în $24,25(OH)_2D$

$24,25(OH)_2D$ reprezintă metabolitul major al 25(OH)D; se produce în rinichi. Nivelul circulant este de 1-4 ng/ml.

g. Metabolizarea $1,25(OH)_2D_3$

Se produce la nivelul lanţului lateral prin oxidarea C din poziţiile 23, 24 şi 26. Rezultă doi metaboliţi: acid calcitrioic [l(OH)23 carboxi 24, 25, 26, 27 tetranorvitamina D_3] şi $1,25(OH)_2D_3$-23, 26-lactonă. Primul este inert biologic, iar al doilea are acţiune antivitamină D (inhibă fuziunea celulelor mononucleare din măduva osoasă stimulată de $1,25(OH)_2D_3$).

h. Reglarea metabolismului vitaminei D

Sinteza şi degradarea calcitriolului este influenţată de:

- parathormon;
- fostaţi;
- calciul ionizat seric;
- nivelul seric al $1,25(OH)_2D_3$.

Hipocalcemia creşte nivelul seric al $1,25(OH)_2D_3$, prin creşterea activităţii 1α-hidroxilazei renale şi scăderea activităţii 24-hidroxilazei, efecte anulate de paratiroidectomie. Pacienţii cu *hipoparatiroidism* au nivelul seric scăzut de calcitriol, în ciuda nivelului seric scăzut al calcemiei. *PTH* are efect direct asupra metabolismului vitaminei D (folosind AMPc ca mesager secundar). Calciul poate modela nivelul seric al $1,25(OH)_2D_3$ şi prin *mecanisme independente de PTH*. *Acidoza metabolică* anulează acţiunea PTH asupra 1α-hidroxilazei, iar AMPc o redresează. Deoarece absenţa răspunsului la PTH în acidoză nu se datorește pierderii de receptori pentru PTH la nivel renal, lipsa producerii de AMPc este atribuită lipsei de cuplare a receptorilor cu adenilatciclaza. Acidoza creşte nivelul seric al calciului ionizat.

Scăderea fosfaţilor din dietă duce la creşterea nivelului seric al $1,25(OH)_2D_3$ şi la creşterea activităţii 1α-hidroxilazei renale. Modificări mici ale fosfaţilor din dietă, cuprinse în limitele normalului, produc modificări importante ale nivelului seric al calcitriolului. Mecanismul de acţiune al fosfaţilor este independent de PTH sau calciu; important este rolul somatomedinei. Stimularea activităţii 1α-hidroxilazei prin *restricţia dietară de potasiu*

poate fi prevenită prin hipofizectomie și poate fi restabilită prin creșterea STH sau prin factorul de creștere *insulin-like*-1 (IGF-1 = *insulin-like growth factor*-1). Nivelul seric al 1, $25(OH)_2D_3$ influențează metabolismul vitaminei D3 prin mecanisme de feedback. Când aportul de calciu și fosfor este normal, factorul principal care reglează metabolismul vitaminei D este însuși nivelul seric al 1, $25(OH)_2D_3$.

i. Transportul metaboliților vitaminei D

Majoritatea sunt transportați de DPB. Concentrația DBP este de 400 mg/l (6 mM) (de 20 ori mai mare decât concentrația totală a vitaminei D). Numai 5% din DBP totale sunt ocupate de metaboliții vitaminei D. Motivul acestui exces de transportori ar conserva metaboliții vitaminei D prin creșterea timpului de înjumătățire în circulație. DBP tamponează, de asemenea, concentrația 1, $25(OH)_2D_3$ libere, prevenind astfel intoxicația cu vitamină D. Nivelul seric al DBP nu este reglat de aportul sau concentrația vitaminei D. În bolile hepatice, sindrom nefrotic, malnutriție DBP scad. În sarcină, în timpul tratamentului cu estrogeni DBP cresc. Concentrația vitaminei D_3 libere rămâne nemodificată când nivelul seric al DBP se modifică. DBP întârzie captarea celulară a metaboliților vitaminei D, inclusiv a 1, $25(OH)_2D_3$.

Mecanismele de acțiune ale vitaminei D

a. Receptorii vitaminei D

Receptorii specifici sunt proteine cu greutate moleculară de 50-60 kD, care conțin sedii de legare a 1, $25(OH)_2D_3$ și a ADN-ului. Dintre toți metaboliții vitaminei D, $1,25(OH)_2D_3$ se leagă cu cea mai mare afinitate, în timp ce $25(OH)D_3$ și 24, $25(OH)_2D_3$ se leagă de 100 ori mai puțin.

b. Mecanismele de acțiune a $1,25(OH)_2D_3$

Fracțiunea liberă, nelegată a 1, $25(OH)_2D_3$ difuzează în celulele țintă și se leagă de receptorii specifici. Receptorii nelegați se află în echilibru, între citoplasmă și nucleu, dar după legarea $1,25(OH)_2D_3$, receptorii se găsesc numai în nucleu. Legarea $1,25(OH)_2D_3$ induce fosforilarea receptorului specific, crescând afinitatea receptorului pentru ADN, și stimulează transcripția genetică. Un factor accesor, cu afinitate foarte mare pentru receptorul vitaminei D_3, determină și el transcripție genetică. Acest factor este o proteină nucleară care formează un heterodimer cu receptorul vitaminei D. În afară de efectul pe transcripție, 1, $25(OH)_2D_3$ prelungește timpul de înjumătățire al ARNms (mesagerul specific al ARNs). Osteocalcina, osteopontina, PTH, calbindina conțin gene cu secvențe specifice de ADN, care se leagă specific de receptorul vitaminei D.

Acțiunile nongenomice ale vitaminei D

Sunt următoarele:
- stimulează captarea calciului;
- stimulează transportul calciului;
- stimulează fluxul de fosfați;
- stimulează activitatea fosfatazei alcaline;
- stimulează GMPc.

Aceste efecte sunt rapide (secunde–minute).

Acțiunile vitaminei D

a. Intestin

Crește absorbția intestinală a calciului și a fosfaților. Stimulează intrarea calciului prin membrană în celulele intestinale, influențează mișcarea calciului în citoplasmă, transferă calciul în circulație de-a lungul membranei bazolaterale (vitamina D este singurul hormon care stimulează transportul intestinal al calciului).

Stimulează transporul activ al fosfaților.

b. Schelet

Vitamina D are rol esențial în mineralizarea scheletului.

Eritropoietina (EPO)

Generalități

Existența eritropoietinei și producerea sa de către rinichi au fost postulate acum 40 de ani; ipoteza a fost confirmată prin studii de inginerie genetică și moleculară.

Studierea clonelor de gene EPO

A arătat:

(1) EPO este codificată de o singură genă (există o singură genă pe un genom haploid);

(2) gena EPO este formată din 5 exoni separați de 4 introni;

(3) fragmentele proteice codificante sunt la capătul 3' al exonilor I, II, IV și la capătul 5' 20% din exonul V;

(4) nici una din genele EPO studiate nu are secvență caracteristică sau omologă cu alte gene catalogate;

(5) gena EPO umană este localizată în cromozomul 7 (7 pter-q 22).

Structură

EPO este un hormon glicoproteic care controlează producția de eritrocite prin stimularea proliferării și a diferențierii celulei stemeritroide. Ficatul este organul principal de producere a EPO extrarenale.

Sinteză

S-a demonstrat că locul sintezei EPO este în *celulele endoteliale din vasele de sânge peritubulare*. Studierea producției de eritropoietină în circumstanțe patologice a demonstrat că în boala polichistică renală (bolnavi cu grade ușoare de anemie în condiții de uremie avansată) stimulul pentru producerea de EPO este *alterarea arhitecturii țesutului peritubular*, iar în adenocarcinomul renal cu policitemie (Ht 50-75%) și nivel plasmatic al EPO crescut, hormonul este secretat de celulele tumorale.

Reglarea secreției

Secreția EPO este stimulată de hipoxie și este reglată de relația dintre rezerva de oxigen și necesitățile tisulare. Concentrația (saturația) tisulară a oxigenului în rinichi și ficat este detectată de un senzor care controlează producția de EPO localizat lângă tubii proximali – cunoscuți ca extrem de sensibili la hipoxie.

- *acetazolamida*, care acționează la nivelul tubului renal proximal, scade semnificativ producția EPO;
- *diureticele*, care acționează în principal pe tubul distal, nu împiedică producția EPO indusă hipoxic.

Senzorul de oxigen este o proteină hem care, la scăderea concentrației de oxigen tisular, devine deoxi-conformată și declanșează producerea EPO. În reglarea secreției de EPO, *rinichiul și măduva osoasă* se află la extremitățile unei anse de feedback negativ. Proporțional cu scăderea oxigenării tisulare, numărul de celule producătoare de eritropoietină crește exponențial. Creșterea numărului de eritrocite transportoare de oxigen la țesuturi reduce hipoxia, scăzând numărul celulelor secretante și, consecutiv, nivelul seric al EPO. Interacțiunea dintre EPO și celula stemeritroidă este mediată de receptori specifici de pe suprafața celulei.

Eritropoietina umană recombinată

În ingineria genetică, pentru a forța amplificarea genei EPO și a permite exprimarea ei pe scară largă, s-au folosit celule ovariene de hamster chinezesc cotransferate cu gena EPO și o genă pentru dihidrofolat reductază într-o plasmidă conținând promotorul tardiv SV 40 și tratate cu metotrexat. EPO astfel exprimată are o greutate moleculară de 30400 D și conține 40% carbohidrați. Există o singură diferență semnificativă și inexplicabilă între EPO umană și cea recombinată: POTENȚA (EPO umară are o potență de 80000-130000 unități/mg proteină, iar EPO recombinată are o potență aproape dublă).

Azotul reactiv și rinichiul

Intermediarii azotați

Oxidul nitric (NO) exogen este o componentă a smogului, a fumului de automobil, a fumului de țigară. NO endogen are rol în menținerea tonusului vascular, a presiunii sanguine și a homeostaziei fluidelor organismului. NO este o *moleculă mesager* în cel puțin trei sisteme majore: macrofage, neuronii sistemului nervos central și periferic, țesuturile vasculare. Producerea de NO are loc în toate țesuturile; NO este implicat în numeroase afecțiuni (HTA, diabetul zaharat, ateroscleroza, șocul septic) la care rinichiul este participant activ sau pasiv.

Biochimie

Nitrovasodilatatoarele produc relaxare vasculară prin eliberare de NO. Mecanismele prin care se eliberează NO depind de structura chimică. Compușii cu N redus, ca nitroprusiatul și nitrozotiolii, eliberează neenzimatic N. Nitroprusiatul reduce un electron la expunerea la membranele musculaturii netede vasculare. Nitrații organici conțin N cu nivel înalt de oxidare, iar eliberarea NO în țesuturile vasculare se produce enzimatic și neenzimatic. Biotransformarea gliceriltrinitratului implică glutation-S-transferaza, citocromul P 450, citocrom P 450-reductaza, tioli liberi (cisteina) și protein-tioli (-SH). Produșii acestei biotransformări complexe (NO și nitrozotiol) produc liganzi ai hemului și centrul catalitic al guanilatciclazei solubile. Activitatea vasodilatatoare a nitraților organici sau a vasorelaxanților care eliberează direct NO, ca nitroprusiatul, este rezultatul activării guanilatciclazei solubile, care crește GMPc intracelular. Activarea ciclazei de către NO crește afinitatea pentru substratul MgGTP și velocitatea maximală (Vm). Atât compușii nitrozo, cât și NO, sunt implicați în mecanismele de acțiune a agenților vasodilatatori; *biosinteza endogenă de NO se produce la nivelul peretelui vascular*.

a. Identificarea producției vasculare de oxid nitric

Activarea receptorilor muscarinici de pe celulele endoteliale declanșează generarea unui factor difuzibil și transferabil care relaxează musculatura netedă vasculară, substanță denumită factorul de relaxare dependent de endoteliu (EDRF). Și alte substanțe s-au dovedit a fi vasodilatatoare dependente de endoteliu: bradikinina (BK), ATP, trombina, histamina, factorul de activare plachetară, substanța P, leucotriena D4, serotonina. Aceste substanțe se pot fixa pe receptori endoteliali specifici de suprafață unde activează fosfolipaza C. Ocuparea receptorilor inițiază un proces-semnal de cuplare a proteinei fixatoare a guaninucleotidului, care activează fosfolipaza C, producând doi mesageri secunzi distincți: *1, 4, 5-inozitoltrifosfatul* și *diacilglicerolul*, care cresc concentrația de Ca^{2+} intracelular și activează proteinkinaza C.

Eliberarea EDRF este un proces dependent de Ca^{2+}, iar activarea fosfolipazei C inițiază sinteza sau eliberarea EDRF. Agenții ai căror mecanism celular nu depinde de receptori intermediari de suprafață, și anume acidul arahidonic, melitina, timesoralul (dezinfectant mercurial) eliberează de asemenea EDRF. Stimulii fizici ai presiunii pulsatile, modificările reologice, hipoxia și stimularea în câmp electric determină relaxare endoteliu-dependentă.

Vasorelaxantele de tipul peptidelor atriale, prostaciclina (PGI_2), agoniştii β_2-adrenergici şi nitrovasodilatatoarele organice acţionează direct pe celulele musculare netede, independent de endoteliu.

b. Caracterizarea relaxanţilor endoteliu-dependent tip oxid nitric

Proprietăţi farmacologice ale EDRF şi NO:
– sunt specii labile cu T 1/2 scurt – inactivate chimic de O_2 sau de anionul superoxid;
– acţiune potenţată de superoxiddismutază;
– interacţiune prin afinitate mare cu fierul din hem;
– inhibiţia acţiunii prin albastru de metilen;
– activează, hem-dependent, guanilat-ciclaza;
– relaxează muşchiul neted vascular şi celulele mezangiale;
– inhibă aderarea şi agregarea trombocitelor.

Hiperpolarizarea este o componentă importantă a acţiunii NO; în ţesuturile ţintă, NO este componenta majoră a EDRF.

c. Calea L-arginină → oxid nitric

Oxidul nitric provine din L-arginină. Producerea NO_2^- şi NO_3^- (dependentă de arginină) în macrofagele activate previne replicarea celulelor tumorale şi inhibă infectarea intracelulară cu *Criptococcus neoformans*. Oxidul nitric are efecte citotoxice majore. Proprietăţile paramagnetice ale NO (care produce interacţiunea cu complexele de sulfură-fier, în enzimele cheie ale microbilor şi celulelor tumorale, ca aconitaza, ribonucleotidreductaza, dehidrogenazele flavoproteice) reprezintă un mecanism important prin care NO contribuie la stoparea replicării celulare prin inhibiţia sintezei de ADN şi de proteine. Alterările celulare metabolice induse de NO afectează ciuperci, protozoare, virusuri, helminţi, bacterii şi micobacterii.

Oxidul nitric este principalul activator al guanilatciclazei solubile în vasele de sânge. Studierea creşterii GMPc mediată prin neurotransmiţători a dus la investigarea activităţii NO la nivelul creierului. Celulele cerebeloase au cele mai mari concentraţii de GMPc stimulate cu N-metil-D-aspartat (NMDA) – agonist al receptorilor specifici excitatori de tip glutamat –, eliberează o substanţă de tip EDRF-like sau NO-like. Nivelurile de GMPc cresc în ţesuturile nervoase stimulate cu acest agonist, efectul fiind blocat de inhibitori ai activităţii NO. Activarea receptorilor pentru NMDA iniţiază intrarea Ca^{2+} în celula neuronală. Ca^{2+} intracelular fixează calmodulina pentru a activa neuronii în producerea NO, care la rândul său activează guanilatciclaza solubilă prin efect paracrin sau autocrin.

d. Proprietăţile NO ca moleculă mesager

(1) Interacţiunea cu metale grele

Oxidul nitric formează cu uşurinţă complexe cu ionii metalelor tranziţionale, în special cele din metaloproteine. *Proteinele hem*, incluzând hemoglobina, mioglobina, citocromul C şi guanilatciclaza leagă NO pentru a genera complexe NO-hem. Proprietăţile paramagnetice ale NO alterează conformaţia nucleului hem din guanilatciclaza solubilă prin slăbirea legăturilor care leagă fierul în molecula porfirinică. Modificările conformaţionale rezultate cu fierul în afara planului moleculei de porfirină realizează asemănarea chimică cu protoporfirina IX (hem fără fier). Oxidul nitric converteşte grupul prostetic hem al guanilatciclazei într-o moleculă protoporfirin-like. Protoporfirina IX activează guanilatciclaza în absenţa NO. Hemoglobina şi mioglobina – metaloproteine cu Fe^{2+} – inhibă guanilatciclaza solubilă. Deoarece activarea acesteia necesită complexe NO la nucleul hem al enzimei, mioglobina şi hemoglobina acţionează pentru a inhiba activarea enzimei solubile de către NO prin blocarea efectivă a NO înainte ca el să difuzeze de-a lungul membranei plasmatice pentru a forma complexul necesar NO-hem. Atât forma redusă, cât şi cea oxidată a proteinelor cu hem fixează NO pentru a forma proteine stabile nitrozohem care nu pot traversa membrana plasmatică.

(2) Fericianidul – agent oxidant cu capacitate de a bloca activarea guanilatciclaza solubilă (GCs).

e. Efectele NO asupra unui mare număr de celule sunt în cea mai mare parte GMPc dependente. Analogii biodisponibili ai GMPc mimează multe dintre efectele fiziologice ale NO. În muşchiul neted vascular, creşterea nivelurilor de GMPc intracelular este rezultatul activităţii proteinkinazelor dependente de GMPc şi fosforilarea unui număr mare de proteine celulare. GMPc induce defosforilarea lanţurilor uşoare de miozină din muşchiul neted vascular, situaţie critică pentru relaxarea acestuia. Efectul vasorelaxant GMPc-dependent al NO este cert.

Oxidul nitric eliberat extraluminal controlează tonusul vascular, iar cel eliberat luminal difuzează în trombocitele care vin în contact direct cu celulele endoteliale. Stimularea guanilatciclazei în trombocite determină o creştere a GMPc şi o reducere a Ca^{2+} intracelular. Sunt inhibate adeziunea şi agregarea plachetare, crescând AMPc, creştere indusă de PGI_2. Creşterea GMPc interferă cu turnoverul indus de trombină al fosfatidilinozitolului în trombocite. Activarea guanilatciclazei este acompaniată de inhibarea fluxului agonist de Ca^{2+}

și reducerea fixării fibrinogenului de glicoproteina receptoare IIb/IIIa. Deoarece fixarea fibrinogenului este esențială pentru agregarea plachetară indiferent de agonistul implicat, inhibiția sa pare a fi un mecanism critic prin care funcția plachetară este împiedicată de NO. Nitrovasodilatatoarele care eliberează spontan NO, ca *molsidomina* și *nitroprusiatul*, pot crește nivelurile producției de GMPc, acționând ca un substitut pentru eliberarea deficientă de NO din endoteliul insuficient, suprimând și agregarea plachetară. Cele două mecanisme majore prin care GMPc induce modificări ale funcției celulare includ modificarea homeostaziei intracelulare a Ca^{2+} și modificări în activitatea proteinkinazelor GMPc dependente.

f. Spre deosebire de guanilatciclaza solubilă, au fost izolate trei ***izoenzime*** ale guanilatciclazei membranare (GC-A, GC-B și GC-C), care sunt stimulate de peptidul natriuretic atrial (GC-A, GC-B) sau de enterotoxinele *Escherichia Coli* (GC-C). Aceste proteine aparțin unei familii de receptori enzimatici, cu un segment diferit NH_2^- terminal cuplat cu un segment extracelular catalitic. Desensibilizarea GCs prin nitrovasodilatatoare nu afectează activitatea stimulată de peptidul natriuretic atrial a guanilatciclazei. Producția GMPc este reglată separat și independent de diversele guanilatciclaze.

g. Mecanismele moleculare

Guanilatciclaza din creier este activată mai degrabă de CO, decât de NO. Date în favoarea acestei afirmații sunt oferite și de observația că protoporfirina zinc IX, care este un inhibitor potent al hemoxigenazei-2, determină depleția GMPc endogen în preparatele neuronale. CO poate acționa ca o moleculă mesager în vasele de sânge, ca și în țesuturile neuronale, prin activarea GCs.

Nintrozotiolii

Efectul vasodilatator foarte puternic și de inhibare a activității plachetare este strâns dependent de interacțiunile la nivelul grupării -SH, cu formare de S-nitrozoliți. *S-nitrozilarea* modulează activitatea proteinelor celulare prin atingerea reziduurilor tiolice. *Reacția NO cu tiolii* a fost asociată cu efecte antimicrobiene, cu modularea interacțiunilor receptor-ligand și modificări în funcția de coagulare. S-nitrozilarea modulează activitatea ADP-riboziltransferazelor. ADP-riboziltransferazele catalizează transferul ADP-ribozei de pe NAD pe proteine. Modificările posttranslaționale ale proteinelor se produc în unele celule, incluzând plachetele, hepatocitele și celulele retiniene. Oxidul nitric stimulează ADP-ribozilarea în *plachetele umane*, efect independent de activarea NO-mediată a guanilatciclazei. În hepatocite, NO promovează transferul ADP-ribozei la glicerilaldehida-3-dehidrogenază, inhibând activitatea enzimei. În *retină*, NO modifică activitatea ADP-riboziltransferazei. Stimularea activității ADP-ribotransferazei reprezintă un mecanism de semnal independent de GMPc.

Oxidul nitric și rinichii

a. Izoenzimele renale ale NO-sintetazei

Semnale ale prezenței NO-sintetazei neuronale au fost detectate în *porțiunile inițiale și terminale ale ductului colector medular intern*. Semnale minore au fost detectate în glomeruli, *vasa recta*, arterele arcuate, ductul colector medular extern și ramul subțire medular intern. Reacția în lanț reverstranscripție-polimerază cu ARNm provenit din glomeruli disecați, cu sau fără *macula densa*, a arătat polimerază cu *macula densa* intactă. Guanilatciclaza solubilă a fost localizată imunochimic la nivelul glomerulului, al TCP, al TCD și al ductului colector cortical.

b. Hemodinamica renală

Inhibiția NO endogen duce la creșterea tonusului vascular, în special în rinichi. Oxidul nitric are un rol asemănător EDRF în reglarea rezistenței vasculare renale. Bradikinina (BK) și acetilcolina (ACh) induc reducerea marcată a rezistenței vasculare renale. Deși infuzia de ACh determină o reducere a presiunii arteriale sistemice, fluxul plasmatic în capilarele glomerulare crește. RFG rămâne neschimbată, dar fracția de filtrare tinde să scadă. Vasorelaxantele endoteliu-dependente participă la eliberarea unuia sau mai multor factori endoteliali prorelaxanți. Calea endogenă L-arginină à NO participă la controlul hemodinamicii, mediind răspunsul renal la vasodilatatoare endoteliu-dependente. Dacă fluxul sanguin renal rămâne constant cu creșterea presiunii de perfuzie, velocitatea fluxului sanguin și stresul reologic cresc efectiv. Acest stres crescut evocă creșterea eliberării endoteliale de NO eliberat în termen scurt și crește expresia transcripțiilor ARNm endotelial și a NO sintetazei imunoreactive. Deși NO reduce tonusul vascular, prin influențarea unei componente independente de autoreglare a rezistenței vasculare renale, abilitatea bazală de a ajusta rezistența vasculară renală ca răspuns la modificările presiunii de perfuzie este NO-mediată, dar nu NO-dependentă.

Ingestia de proteine sau administrarea de perfuzii cu aminoacizi crește RFG și fluxul plasmatic renal. Pretratamentul cu L-NMMA atenuează hiperfiltrarea indusă de glicină și diminuează răspunsul hiperemic renal, reducând hiperfiltrarea indusă de aminoacizi. Hiperfiltrarea indusă de aminoacizi și vasodilatația renală sunt prevenite prin inhibiția sintezei de NO, ceea ce indică participarea NO la răspunsul hemodinamic.

c. Hemodinamica glomerulară

Blocarea NO endogen cu L-NMMA crește semnificativ presiunea arterială medie (PAM), dar produce în asociere cu vasoconstricție arteriolară glomerulară și hipoperfuzie glomerulară. Reducerea fluxului plasmatic glomerular și creșterea presiunii glomerulocapilare sunt atribuite creșterii rezistențelor vasculare preglomerulare și pe arteriola eferentă, cu predominanța eferentei. Deoarece rezistența eferentei este crescută disproporțional, Pgc este crescută marcat în timpul blocadei acute a NO endogen. Deși coeficientul glomerulocapilar de ultrafiltrare (Kf) scade, RFG per nefron este relativ conservată.

Oxidul nitric produs local controlează rezistența aferentei și Kf; o *creștere a rezistenței eferentei și a aferentei apare numai după blocada NO, când se produce o creștere importantă a presiunii arteriale sistemice*.

Inhibiția pe termen lung a sintezei bazale de NO la șoarece timp de 2 luni determină hipertensiune sistemică semnificativă. Vasoconstricție renală semnificativă se observă și în cazul asocierii dintre creșterea Pgc și reducerea Kf. Blocada NO prelungită produce proteinurie și afectare glomerulară sclerotică asociate cu modificări importante de hemodinamică glomerulară. *Blocada prelungită a NO* reprezintă un model nou de hipertensiune sistemică asociată cu hipertensiune capilară glomerulară și cu boală renală.

Răspunsurile arteriolei aferente la AGT II și endotelină sunt modulate de către NO. Există o sensibilitate diferențiată a răspunsurilor arteriolelor aferente și eferente la vasoconstrictori, arteriola eferentă fiind mult mai sensibilă. În vasele glomerulare microperfuzate, NO modulează preferențial efectul procontractil al AGT II în arteriola aferentă, dar nu și în eferentă. Sensibilitatea la acțiunea vasoconstrictoare a norepinefrinei nu este afectată de blocada NO pe ambele vase. Acțiunea asupra aferentei a NO explică senzitivitatea diferită a eferentei față de aferentă la unele influențe vasoconstrictoare. Un rol de primă mărime pentru NO în menținerea filtrării glomerulare este susținut și de demonstrarea faptului că *semnalizarea maculei densa către aferentă este modulată de NO*.

Influența profundă a sintezei proximale de NO pe hemodinamica glomerulară este potențial mediată prin efecte paracrine ale NO asupra funcției celulei mezangiale glomerulare. Acumularea de GMPc în celulele mezangiale este abolită de hemoglobină și albastru de metilen. Alți agoniști capabili să crească concentrația Ca^{2+} în celulele glomerulare endoteliale (ATP, trombina, factorul de activare plachetară) stimulează și acumularea GMPc în celulele mezangiale. Agoniștii care nu cresc concentrația Ca^{2+} – ACh, histamina, serotonina și fenilefrina – nu reușesc să stimuleze o creștere endoteliu-dependentă a GMPc mezangial. Celulele endoteliale glomerulare eliberează un factor care stimulează acumularea GMPc în celulele adiacente mezangiale, factor care are caracteristicile farmacologice ale EDRF/NO. NO produs în macrofagele activate este un mediator autocrin al inhibiției L-arginindependente a metabolismului macrofagic; NO produs în celule de citokine poate exercita un efect autocrin. Astfel, răspunsul sistemic la produșii de perete bacterian Gram-negativi – endotoxine (LPS) – se traduce prin hipotensiune, vasodilatație a patului vascular și insuficiență de organ. TNF-α și IL-1 sunt necesare și suficiente pentru medierea răspunsului hemodinamic sistemic la LPS sau bacterii vii. Tratamentul celulelor mezangiale și al celulelor musculaturii netede vasculare derivate din aortă sau arterele renale cu LPS sau cu citokinele TNF-α și IL-lβ induce o enzimă implicată în formarea NO derivat din arginină. Inducția formării NO sintetazei depinde de ARN-ul nou și de sinteza proteică. NO acționează paracrin și autocrin pentru a activa guanilatciclaza solubilă. *Creșterea eliberării de NO derivat din endoteliu modulează tonusul vascular în endotoxinemie. Inducerea producției de NO în țesuturile vasculare este un mecanism fiziopatologic important în șocul septic*.

NO-sintetaza inductibilă este un răspuns tisular specific adaptativ pentru conservarea fluxului microvascular, în condiții de „activare vasculară", stări cunoscute de a fi expresia vasoconstrictorilor de tip factor de activare plachetare și endotelina l.

NO inhibă agregarea plachetară, efect inhibat de administrarea simultană de L-arginină. *NO are un rol esențial în prevenirea trombozei renale induse de LPS*.

d. Semnalizarea maculei densa

Reabsorbția fluidului tubular de către *macula densa* activează feedback-ul tubuloglomerular. Acesta funcționează după o ansă negativă, pentru a regla Pgc ca răspuns la livrarea și reabsorbția fluidului tubular. O substanță derivată din *macula densa* mediază vasoconstricția arteriolei aferente adiacente, producând reducerea Pgc și a RFG. Acest sistem este implicat în autoreglarea fluxului sanguin renal, reglarea axului renină-angiotensină și în homeostazia pe termen lung a fluidelor organismului și a presiunii arteriale. Mecanismul de transducție mediat de NO privește hemodinamica renală și funcționalitatea tubulară, contribuind la efectele mediate de NO asupra FSR, RFG și excreției de Na^+.

NO sintetizat la nivelul maculei densa acționează ca o moleculă-semnal intercelulară, care este eliberată în timpul reabsorbției tubulare și cuantifică vasoconstricția arteriolei aferente. Marcarea prin imunofluorescență indirectă cu un anticorp policlonal anti-NO-sintetază neuronală a arătat un semnal puternic în citoplasma *maculei densa*; este demonstrată transcripția ARNm pentru NO-sintetaza neuronală în *macula densa*. Inhibiția NO-sintetazei cu analogi de L-arginină se manifestă prin reducerea fluxului sanguin renal. Activarea pe termen lung a răspunsului de feedback tubuloglomerular cu creșterea livrării de NaCl la *macula densa* contribuie la dependența de NO a hemodinamicii renale. Această dependență poate fi atribuită în parte producției de NO-sintetază neuronală.

e. Reglarea reninei de către oxidul nitric

Celulele juxtaglomerulare controlează axul renină-angiotensină-aldosteron, prin controlul fiziologic al conversiei proreninei și secreției de renină.

Patru *stimuli* distincți mediază *eliberarea reninei*:

– senzorii de NaCl ai *maculei densa*;
– sistemul nervos simpatic;
– factorii umorali (A II, vasopresina, endotelina-1 și adenozina);
– modificările presiunii sanguine intrarenale.

Eliberarea este stimulată de creșterea AMPc intracelular și inhibată de creșterea Ca^{2+} citosolic. Semnalizarea paracrină este importantă în reglarea eliberării de renină.

NO derivat din endoteliu inhibă eliberarea de renină printr-un efect direct pe celulele juxtaglomerulare, efect mediat de GMPc (agenții care cresc acumularea de GMPc-ANP, nitroprusiatul, 8-bromo-GMP inhibă eliberarea de renină). Nitroprusiatul și 3-morpholinosydnonium hidroclorid (SIN 1), doi eliberatori diferiți de NO, inhibă tranzitoriu secreția de renină mediată prin stimularea activității guanilatciclazei solubile.

NO are un efect inhibitor direct pe eliberarea reninei din celulele juxtaglomerulare și un efect stimulator indirect mediat de modularea semnaletor aferente la aparatul juxtaglomerular.

f. Rolul oxidului nitric în medulara renală

Nitrovasodilatatoarele endoteliu-dependente (ca și cele independente) cresc concentrația GMPc în *porțiunea medie a medularei interne*. NO derivat din endoteliu joacă un rol în relaxarea *vasa recta*, reglând fluxul sanguin medular. Acest proces implică *glomerulii juxtamedulari*, care, în contrast cu structurile mai superficiale, posedă musculatură netedă în arteriolele aferente și eferente. Arteriolele aferente profunde sunt alcătuite din fibre de musculatură netedă acoperite de endoteliu. Eferentele juxtamedulare conțin mai mult mușchi neted decât eferentele din cortexul superficial, în timp ce *vasa recta* descendente sunt învelite de mușchi neted proximal și de o rețea de pericite contractile distal. Această rețea de țesut contractil și *vasa recta* bogate în endoteliu sunt dependente de NO pentru reglarea fluxului sanguin medular și a oxigenării. NO este sistemul reglator esențial pentru menținerea oxigenării medulare, zonă extrem de susceptibilă la afectare hipoxică, datorită necesarului ei energetic. *Reducerea FSR* este concordantă cu participarea NO la vasodilatația renală, în timp ce reducerea PO_2 indică un efect preferențial pe vascularizația medularei.

Reducerea conținutului de oxigen al medularei indusă de L-NMMA nu se observă după administrarea de vasoconstrictoare de tip norepinefrină sau endotelina-1, în ciuda reducerii comparabile a FSR: vasoconstricția renală nu produce hipoxie medulară selectivă. Conținutul medular în oxigen are un rol esențial în reglarea eritropoiezei. Producția de eritropoietină este reglată de NO și GMPc. Nivelurile serice de eritropoietină sunt semnificativ crescute de administrarea de nitroprusiat, în timp ce L-NAME produce o scădere semnificativă, corelată cu doza, ca răspuns la hipoxie.

g. Oxidul nitric și reglarea funcției tubulare

Creșterea TA cu 10 mm Hg dublează natriureza = *natriureza de presiune*. Administrarea de vasoconstrictoare (AGT II) abolește dublarea natriurezei. NO modulează presiunea din medulară, deci participă la natriureza de presiune. Alterarea hemodinamicii renale are un efect semnificativ asupra relației presiunea arterială/excreție de apă și Na^+. Reducerea selectivă a fluxului sanguin medular prin infuzia de L-NAME în spațiul interstițial medular renal determină reducerea presiunii fluidului interstițial și scăderea excreției de Na^+. Reducerea excreției de Na^+, în timpul inhibiției sintezei NO, este asociată cu reducerea semnificativă a presiunii interstițiale hidrostatice renale. Blocada NO reduce fluxul sanguin și presiunea interstițială fără a altera fluxul cortical superficial sau presiunea arterială medie. NO reglează răspunsul renal la *expansiunea lichidului extracelular*; acțiunea sa se manifestă la nivelul TCP, fiind mediată prin *FNA*.

Activarea guanilatciclazei de către FNA modulează transportul tubular al apei și al Na^+. FNA, prin mesagerul său secund GMPc, inhibă reabsorbția electrogenă a Na^+ prin reducerea deschiderii unui canal cationic localizat în membrana apicală. GMPc inhibă canalul cationic și implicit, reabsorbția Na^+ prin două mecanisme:

– un mecanism independent de fosforilare, prin legarea de un receptor modificat alosteric de pe proteinele canalului sau de o subunitate reglatoare;
– un mecanism reprezentat de inhibiția canalului prin activarea proteinkinazei GMPc-dependente care, prin proteina Gi fixatoare de GTP, realizează efectul inhibitor. Compușii care activează guanilatciclaza solubilă (nitroprusiatul) inhibă activitatea canalelor apicale de Na^+, ceea ce sugerează că NO poate exercita un efect natriuretic direct.

La nivelul epiteliului renal tubular există posibilitatea sintezei de NO endogen.

Metabolismul tubular al L-argininei poate fi relevant pentru biologia NO prin faptul că sinteza L-argininei se produce la rate semnificative în tubul proximal. Rinichii extrag L-citrulină derivată din metabolismul intestinal al L-glutaminei și o convertesc stoichiometric în L-arginină. Această cale este sursa majoră endogenă de L-arginină pentru organism. Enzimele de sinteză sunt *argininosuccinatsintetaza* (ASS) și *liaza* (L), iar enzimele catabolizante sunt *arginaza* (A) și *ornitinaminotransferaza* (OAT). ASS și L se găsesc exclusiv în cortex, în special în citosolul tubului proximal. L-arginina produsă de tubul contort proximal este eliberată în sângele cortical, în timp ce L-arginina produsă în porțiunea dreaptă a tubului proximal este folosită local, pentru producerea ureei și a ornitinei; ornitina poate fi folosită pentru sinteza poliaminelor, având un rol în menținerea integrității celulare, în special la nivelul țesuturilor medulare expuse la hipertonicitate și la oxigenare redusă. Sinteza L-argininei renale este dependentă de L-citrulina filtrată în exces. Abilitatea rinichiului de a sintetiza L-arginină (substratul pentru sinteza de NO) din L-citrulină poate determina excesul sau deficiența producției de NO. În IRC, sinteza de L-arginină este inhibată; concordant cu acest fenomen, nivelurile plasmatice crescute de L-citrulină sunt una din anormalitățile aminoacizilor plasmatici din IRC. A și OAT se găsesc în cortexul profund și medulara externă. Producție semnificativă de uree și L-ornitina au fost demonstrate în tubul contort proximal.

Fluxul L-argininei între ficat, rinichi și alte țesuturi este determinat în parte de activitatea *proteinelor cărăuș specifice*. S-a izolat o familie de trei aminoacizi transportori. Fiecare este caracterizat de afinități diferite pentru substrat și rate diferite pentru transport. Acești transportori derivă din două gene distincte. Au fost denumiți *mouse cation aminoacid transporter* – MCAT-1, MCAT-2A (hepatocit) și MCAT-2B (macrofage). Pe lângă inhibarea NO sintetazelor, abilitatea derivaților farmacologici sau endogeni de L-arginină de a bloca producția de NO poate fi datorată capacității lor de a inhiba competitiv transportul L-argininei de-a lungul membranelor plasmatice.

h. Rolul oxidului nitric în fiziopatologie

(1) Oxidul nitric și hipertensiunea

Endoteliul poate afecta adezivitatea, agregabilitatea plachetară, tonusul mușchiului neted vascular și creșterea acestuia. În vasele hipertensive, eliberarea factorilor relaxanți și reactivitatea musculaturii netede la acțiunea acestora pot fi reduse, în timp ce reactivitatea la factorii contractili derivați din endoteliu, ca endotelina I, sunt crescuți. Administrarea sistemică de L-NMMA sau de L-NNA crește presiunea arterială medie, efect care poate fi inhibat competitiv de L-arginină, dar nu și de D-arginină. NO produs în peretele vascular este de origine endotelială; modularea sintezei este controlată, parțial, de NO-sintetaza neuronală și inductibilă. Vasodilatația neurogenică survine prin influx de la nervii vasodilatatori nonadrenergici noncolinergici; este dovedită prezența NO-sintetazei neuronale în nervii perivasculari. HTA observată după blocada NO poate fi explicată prin împiedicarea eliberării NO din nervii „nitroxidergici".

Oxidul nitric are rol important și în controlul TA pe termen lung, în homeostazia fluidelor organismului. Expresia NO sintetazei neuronale este detectată în centrii reglatori ai sistemului nervos autonom, în glanda pituitară, în medulosuprarenală, în porțiuni distale ale nefronului și în *macula densa*. Eliberarea NO din celulele endoteliale glomerulare și din celulele mezangiale și modularea NO-indusă a tonusului arteriolar aferent și eferent participă la controlul RFG. La nivelul cordului, NO modulează eliberarea FNA; la nivelul aparatului juxtaglomerular al nefronului, NO influențează eliberarea de renină. Miocitele cardiace posedă forme inductibile și constituționale de NO-sintetază.

În HTA esențială apar modificări în reactivitatea vasculară la vasodilatatoarele endoteliu-dependente; nu toate paturile vasculare sunt afectate similar. Relaxarea endoteliu-dependentă este împiedicată la nivelul aortei, al carotidei și al arteriolelor cerebrale și mezenterice. În circulația coronară, aceste defecte sunt mai puțin pronunțate. Oxidul nitric contribuie la remodelarea pereților vasculari, la proliferarea mușchiului neted vascular, participând la *consecințele biologice ale HTA cronice*. Blocada EDRF/NO pe termen lung determină modificări cronice ale peretelui vascular și afectarea organelor țintă. Rolul NO este evident în răspunsul vascular la hipertensiunea volum-mediată, nu și în hipertensiunea indusă de vasoconstrictoare. Împiedicarea răspunsului endotelial la

presiuni înalte de perfuzie este marca fazei accelerate sau maligne a unei HTA. Creşterea excreţiei renale de NO_2^- şi NO_3 este un răspuns fiziologic la încărcarea cu sare. Creşterea sintezei de NO, ca răspuns la încărcarea cu sare, reprezintă sinteza de NO la nivelul *maculei densa*, care contribuie la răspunsul de feedback tubuloglomerular. Reducerea sintezei de NO poate contribui la modelele genetice ale HTA sensibile la sare. Încărcarea cu sare la animalele rezistente la sare activează sinteza de NO, în timp ce animalele sensibile nu răspund prin creşterea sintezei de NO. Există inhibitori endogeni ai căii L-arginină-NO. Compuşii metilaţi de L-arginină, ca N-dimetilarginina asimetrică şi L-NMMA au fost detectate în sângele uman şi în supernatantul celulelor endoteliale. Acumularea acestor compuşi reprezintă un factor important în patogenia HTA. Dimetilarginaza, o enzimă importantă în metabolismul acestor compuşi, este prezentă în rinichi. Niveluri crescute ale acestor compuşi sunt prezente în IRA. Este astfel sugerată contribuţia clearance-ului redus al inhibitorilor endogeni ai NO în instalarea HTA cronice.

(2) Oxidul nitric în ateroscleroză şi în hipercolesterolemie

Vasele aterosclerotice la om şi la animal scad vasorelaxarea dependentă de NO. Acetilcolina determină mai degrabă vasoconstricţie decât vasodilataţie în arterele aterosclerotice la om.

Reglarea NO-sintetazelor în condiţii patologice

Oxidul nitric mediază funcţii diverse, ca menţinerea homeostaziei volumice şi presionale, neurotransmisia şi imunitatea. Sinteza NO din L-arginină este catalizată de NO-sintetaze. Această reacţie necesită oxigen şi NADPH. L-citrulina, care este produsă în cantităţi echimolare cu NO, poate apoi trece prin ciclul ureei pentru a regenera L-arginina.

$$\text{L-arginina} \xrightarrow[O_2]{\text{NADPH}} \text{NO+L-citrulina}$$

a. NO sintetazele (NOS)

Sunt apoenzime cu cel puţin trei izoforme, fiecare din ele catalizând reacţia de producere a NO din L-arginină. Conţin o porţiune oxidativă la capătul amino-terminal – care este cunoscut ca fixator al hemului – şi o porţiune reducătoare la capătul carboxi-terminal. Tetrahidrobiopterina şi hemul prostetic (feroprotoporfirina IX) sunt cofactori necesari în reacţia de oxidare de la L-arginină la NO şi L-citrulina.

(1) Doi dintre constituenţii familiei NOS, NOS *neuronală* (NOSn) şi *endotelială* (NOSe) sunt localizate pe cromozomii 12 şi respectiv 7. Creşterea Ca^{2+} stimulează fixarea temporară a complexului Ca-calmodulină de NOS. Această fixare determină o modificare conformaţională a proteinei NOS permiţând trecerea electronilor din NADPH, în porţiunea reducătoare, la situsul hemului catalitic din porţiunea oxidativă. Izoenzimele sunt activate de creşterea concentraţiei Ca intracelular; activitatea lor este tranzitorie.

(2) NOS *inductibilă* (NOSi) nu este activată de modificările Ca sau de sinteza ARNm. Inducţia expresiei NOSi de către lipozaharide sau citokine se produce în decurs de ore şi durează zile. Inducerea NOSi produce NO în cantităţi mari. Gena distinctă este localizată pe cromozomul 17.

b. NOS neuronală

Gena pentru NOSn gena este formată din 29 de exoni şi 28 de introni, cuprinzând aproximativ 200 kb. Situsurile de iniţiere şi terminare a translaţiei sunt localizate pe exonii 2, respectiv 29. ARNm transcriptaza pentru NOSn a fost detectată în sistemul nervos central şi periferic, în sistemul nonadrenergic noncolinergic, *macula densa* a rinichiului, medulosuprarenală, muşchiul scheletic, celulele B pancreatice, testicul.

c. NOS endotelială

Este formată din 26 exoni şi 25 introni, cuprinzând aproximativ 21 kb din ADN-ul uman genomic. În celulele vasculare endoteliale umane producţia de NO este semnificativ supresată de hipoxie. Tratamentul cu TNF-α destabilizează scurtarea ARNm al NOSe, scurtând durata de înjumătăţire de la 48 de ore la 3 ore în celulele endoteliale vasculare.

d. NOS inductibilă

Ocupă 37 kb şi constă din 26 exoni şi 25 introni. Multe celule pot exprima NOSi sub stimulare adecvată de către citokine; celulele vasculare ale musculaturii netede, macrofagele, celulele mezangiale, epiteliul renal tubular, miocitele cardiace, megacariocitele, celulele endoteliale.

e. NO în fiziologia umană

(1) Reglarea fluxului sanguin şi a presiunii

Nitraţii vasodilatatori constituie o sursă exogenă de NO. Descoperirea că EDRF (NO endogen) este eliberat de endoteliul vascular, a dus la concluzia că forţele tonice vasodilatatoare sunt esenţiale în reglarea fluxului sanguin şi a tensiunii. Acest efect vasodilatator al NO pare să fie menţinut prin stimuli fizici ai fluxului pulsatil şi prin stresul parietal al celulelor endoteliale vasculare. NO eliberat din sistemul nonadrenergic noncolinergic şi/sau din celulele epiteliale contribuie la reglarea fluxului vascular în plămâni şi rinichi (feedback tubuloglomerular).

(2) Neurotransmisia

Stimularea receptorului excitator tip N-metil-D-aspartat-glutamat determină formarea NO. În hipocamp, stimularea receptorului tip NMDA glutamat din neuronii postsinaptici duce la sinteza NO, care acţionează la nivelul neuronului presinaptic, pentru a modula neurotransmisia. Modularea interacţiunii neuronale este baza formării memoriei. În tractul gastrointestinal NO mediază relaxarea musculară şi este un component important al motilităţii intestinale.

(3) Homeostazia fluidelor organismului

NO are rol fundamental în homeostazia fluidelor organismului. NOSn este localizată la nivelul *maculei densa*, unde participă la feedback-ul tubuloglomerular. Perfuzarea maculei densa cu L-NMMA (inhibitor competitiv al NOS) reduce presiunea hidrostatică din capilarul glomerular. Perfuzia *maculei densa* cu soluţie de NaCl contractă aferenta, constricţie accentuată prin adăugarea de L-NAME (alt inhibitor al NOS) în perfuzatul tubular. *NO acţionează ca mesager intracelular, contracarând constricţia arteriolară întâlnită în fluxurile tubulare ridicate cu solviţi în cantitate mare*.

(4) Imunitatea şi inflamaţia

Producerea NO de catre macrofage este primul mecanism de apărare împotriva bacteriilor şi a celulelor tumorale. Activarea macrofagelor prin citokine sau prin lipopolizaharide induce expresia NOSi şi generare de NO. Difuziunea NO în celulele patogenice duce la inactivarea enzimelor care conţin fier, esenţiale în lanţul respirator mitocondrial, în metabolismul oxidativ şi în sinteza ADN/ARN. *Inducerea NO în stările inflamatorii este un mecanism primar de apărare care este însoţit de lezarea celulei gazdă.*

f. NO în stările patologice

(1) Hipertensiunea

Administrarea de inhibitori ai NOS generează hipertensiune. NO sintetazele sunt factori patogeni ai HTA. Totuşi, studiile genetice nu au demonstrat o contribuţie genetică a NOS endoteliale în HTA esenţială.

(2) Ateroscleroza

Vasele aterosclerotice îi reduc relaxarea indusă de NO. Lipoproteinele cu densitate joasă împiedică, după oxidare, relaxarea endoteliu-dependentă. LDL oxidate (toxice endoteliale) intră direct via receptori celulari de suprafaţă sau pot fi modificate din LDL native fixează în celulele endoteliale. Ele scad transcrierea ARNm pentru NOSe, şi inactivează NO.

(3) Accidentul vascular cerebral

Efectele citotoxice ale NO pot fi implicate în distrucţia neuronală secundară ischemiei cerebrale postocluzie. Această neurotoxicitate este mediată în mare parte de glutamat, activator al NOS. Producerea neuronală de NO mediază afectarea tisulară după ischemie, dar NO derivat din endoteliu este necesar pentru a menţine perfuzia tisulară. Un inhibitor selectiv al NOSn poate fi util în reducerea afectării ischemice după accidentul vascular cerebral.

(4) Sepsisul

Hipotensiunea corelată cu reducerea rezistenţei vasculare periferice se întâlneşte în sepsisul bacterian şi la pacienţii care primesc tratament cu IL-2 pentru cancer. Această vasodilataţie reflectă creşterea sintezei de NO ca răspuns la stimularea prin citokine. Inducţia NOSi reprezintă o componentă majoră a hipocontractilităţii miocardice şi vasculare din sepsis. Tratamentul cu blocanţi ai NOS (compuşi substituiţi de L-arginină) restabilesc valorile TA în şocul septic, dar determină o creştere a mortalităţii. Această lipsă de beneficiu este explicată prin utilitatea NO în menţinerea perfuziei tisulare în organele vitale. Creşterea presiunii sanguine şi reducerea presiunii tisulare de perfuzie se corelează cu creşterea dozei de antagonist NOS. Antagoniştii selectivi ai NOSi sunt agenţi terapeutici potenţi în tratamentul şocului septic.

Concluzii

Oxidul nitric este un mesager integral în multe sisteme fiziologice. Sinteza sa este catalizată din L-arginină de către NOS (un grup de izoenzime având fiecare un sistem distinct de reglare şi distribuţie diferită în ţesuturile organismului). Descoperirea inhibitorilor de NOS deschide perspective promiţătoare în tratamentul accidentului vascular cerebral şi al sepsisului. Aprofundarea studiilor asupra reglării NOS va creşte înţelegerea unor procese patologice ca HTA, ateroscleroză, infecţie şi imunitate.

J. Intermediarii reactivi de oxigen (IRO)

Oxigenul, indispensabil vieţii, este folosit ca:

- acceptor terminal de electron în respiraţia mitocondrială;
- folosit în sinteza moleculelor biologice esenţiale (neurotransmiţători, hormoni, eicosanoizi) pentru oxidările controlate;
- folosit în detoxifierea compuşilor endo– şi exogeni.

Radicalii de O_2 sunt toxici, fiind implicaţi în patogenia multor procese patologice.

Definiţie

Radicalii liberi sunt caracterizaţi prin structura chimică instabilă şi reactivă.

a. Radicalul liber O_2^- şi nonradicalul H_2O_2 sunt produşi în timpul metabolismului normal. Producerea lor excesivă afectează ţesuturile cu generare de radicali liberi hidroxil (HO^-) înalt reactivi în prezenţa ionilor catalitici cupru şi fier.

*b. **Superoxiddismutaza*** (SOD) este o enzimă care catalizează reacția de formare a H_2O_2 și O_2 din superoxid.

*c. **Oxigenul singular***, o stare energetică înaltă a O_2, joacă un rol important în biochimia IRO. Acești patru IRO, dintre care doi sunt radicali liberi, derivă din multe surse celulare. Cele mai multe din aceste căi metabolice reprezintă „pauze“ sau „deschideri“ în fluxul normal strâns de electroni din celule. Aceste căi sunt caracterizate prin faptul că permit electronilor să reacționeze cu oxigenul molecular pe calea lanțului de transport mitocondrial. Transportul electronilor pe această cale este eficient și este responsabil de majoritatea IRO produși celular. Coenzima mitocondrială Q, ubiquinona și complexele lor enzimatice sunt situsurile principale de pierdere de electroni, care convertesc oxigenul molecular la O_2^-. O componentă adițională minoră a transportului de electroni, care se produce la nivelul reticulului endoplasmic (poate forma redusă a NADPH citocrom P 450 reductaza), poate pierde electroni. Această cale este importantă în special în celulele lipsite de ADN mitocondrial.

Biochimie

O_2^- reacționează aproape exclusiv ca agent reducător. Intră în celule prin canale ca anion. H_2O_2 trece de asemenea prin membranele celulare. Reacția dintre O_2^- și H_2O_2 se produce la o rată extrem de joasă, fiind crescută semnificativ de ionii de Cu și Fe. Cunoscută ca reacția Fenton, această reacție catalizată de metale produce HO^-. Ionii de metal Fe(III) sau Cu(II) sunt reduși chimic de O_2^- la Fe(II) sau Cu(I). Ionul redus de metal reacționează cu H_2O_2 pentru a forma HO^-. Reducerea ionului de metal poate fi realizată și de alți agenți: ascorbatul, sulfhidrilii, paraquatul. Un aspect unic al reactivității HO^- este potențialul de a îndepărta un H de pe molecula țintă sau de a-l adăuga direct. Oxigenul molecular, reacționând cu o moleculă hidroxil redusă și cu apa, generează radicalii liberi peroxil (HO*). Radicalii peroxil inițiază un lanț de reacții cu generare în continuare de peroxizi. Această propagare în lanț este un mecanism molecular subiacent modificărilor chimice extensive, care poate urma producției mari de IRO. O reacție în lanț este propusă și pentru O_2^-. O varietate largă de radicali, direct sau prin intermediul glutationului redus (GSH) pot transfera electronul lor nepereche la oxigenul molecular, formând O_2^-. O_2^- poate participa la reacții în lanț implicând GSH cu sau fără alt agent redox, convertind glutationul redus la glutation oxidat și O_2 la H_2O_2 mult în exces față de aportul inițial de IRO. Acest fenomen este o leziune oxidativă pentru celulă, cheltuind rezervele de energie și capacitatea de reducere. Este necesară superoxiddismutaza (SOD) pentru a menține sub control acest proces. Pe această cale, GSH și SOD sunt legate în funcția antioxidantă, iar SOD, reacționând cu O_2^-, poate realiza protecție generală împotriva reacțiilor cu radicali din celulă.

Măsurarea IRO

Tehnicile utilizate includ:

a. rezonanța paramagnetică cu alfa-fenil-t-butil nitronă;

b. cuantificarea cromatografică de înaltă performanță (folosind reacția dintre IRO și salicilat pentru a forma produși acizi dihidroxibenzoici);

c. reducerea de către IRO a fericitocromului c.

Producția endogenă de IRO

Fagocitele „profesioniste“ – neutrofilele și monocito-macrofagele – posedă un complex enzimatic – NADPH oxidaza, capabilă să catalizeze reducerea oxigenului molecular O_2. După activarea fagocitelor de către:

- microorganisme opsonizate;
- factorul de complement C5a;
- leucotriena B4;
- formil-metionil-leucil-fenilalanină derivată din bacterii, producția IRO este accelerată și contribuie la activitatea bactericidă a acestor celule. Activarea NAPDH oxidazei translocă componentele citosolice la membrana plasmatică, unde formează un complex enzimatic activ. Una dintre componentele legate de membrane în fagocite a fost identificată ca fiind un citocrom cu potențial scăzut tip b558 (heterodimer compus din două subunități de 22 și 91 kd). Legătura dintre NADPH și citocromul b558 este o flavoproteină. Proteina fixatoare de GTP acționează ca declanșator al transportului de electroni. După activarea celulară, consumul de oxigen molecular crește datorită:
  - producției de IRO din oxigenul molecular;
  - al ratei de oxidare a glucozei via shuntul hexozomono-fosfaților.

NADPH generează electronul pentru producerea IRO; producerea de $NADP^+$ este crescută în continuare de un sistem glutation-dependent, care folosește NADPH pentru a detoxifica H_2O_2 prin reducerea la apă. Mieloperoxidaza catalizează oxidarea Cl^- celular pentru a produce acidul hipocloros, agent oxidant reactiv. O parte din acidul hipocloros reacționează cu aminele de greutate moleculară joasă pentru a forma cloraminele. Reacția cu taurina generează un produs relativ netoxic, în timp ce reacțiile cu amoniacul sau cu spermidina generează cloramine lipofile toxice. În rinichi,

generarea *IRO* prin sisteme de oxidaze membranare are loc în *celulele endoteliale, mezangiale, epiteliale tubulare*. *Funcția fiziologică majoră a lanțului respirator în fagocite este distrucția microorganismelor invadante*: bacterii, fungi, leishmania, toxoplasma, schistostomele și altele. Importanța NADPH oxidazei pentru generarea IRO în granulocite este ilustrată de boala granulomatoasă cronică, maladie rară, dobândită a fagocitelor în care producția alterată a IRO duce la o creștere a susceptibilității la infecții bacteriene sau fungice. Boala cronică granulomatoasă este produsă de un defect, în oricare din cele patru componente ale NADPH oxidazei. Transmiterea *X-linkată* a bolii se întâlnește la aproximativ 65% dintre pacienți și rezultă din mutații ale genei, care codifică gp91-phox (una din cele două subunități ale citocromului b558, capătul terminal al fagocitoxidazei-phox). Restul de 35% din bolnavi moștenesc boala *autosomal recesiv*, ca rezultat al mutațiilor, în genele care codifică restul componentelor oxidazei: p22-phox (a doua subunitate a citocromului b558 pe cromozomul 16), p47-phox (cromozomul 7) și p67-phox (cromozomul 1).

Alterarea farmacologică a metabolismului oxidativ al fagocitelor este posibilă azi, prin folosirea interferonului gamma recombinant. Fagocitele provenite de la pacienți cu boală granulomatoasă cronică citocrom b-pozitivă autosomal recesivă răspund la interferon gamma prin creșterea producției de IRO. Enzimele celulare care sunt implicate în producerea IRO sunt: xantinoxidaza, ciclooxigenaza, NO-sintetaza și lipooxigenaza. Fiecare din aceste enzime permit transformarea oxigenului molecular prin acceptare de electroni la nivel mitocondrial. Xantinoxidaza generează O_2^- prin reducerea univalentă a oxigenului molecular. Originea xantinoxidazei explică leziunea ischemică renală. Proteazele Ca^{2+} dependente activate în celulele anoxice sau hipoxice atacă xantindehidrogenaza, convertind-o (prin proteoliză limitată) într-o proteină cu rol enzimatic diferit. Xantindehidrogenaza produce NADH, iar xantinoxidaza generează O_2^-. După conversia dehidrogenază→ oxidază, oxigenul molecular va fi folosit pentru producerea IRO. Simultan, în celula anoxică/hipoxică nivelul ATP scade ca urmare a consumului, asigurând alimentarea adecvată cu substrate purinice pentru xantin și hipoxantinoxidază. Această cale joacă un rol esențial în leziunea din reperfuzia postischemică. Este dovedită capacitatea xantinoxidazei exogene și a hipoxantinei de a realiza aspecte similare afectării tisulare induse de IRO. Mulți compuși sunt convertiți, prin conjugarea cu glutationul (catalizată de glutation S-transferaze) la metaboliți inerți sau toxici. Rinichiul este principalul organ țintă pentru compuși astfel metabolizați. Toxicitatea renală selectivă poate fi explicată de capacitatea rinichiului de a acumula intermediari S-conjugați și de a activa acești intermediari la compuși toxici. În timpul transformării bioenzimatice se formează radicali liberi ai multor toxine metabolice.

Mecanisme de apărare împotriva IRO

În contrast cu rolul defensiv al IRO produs de fagocite, o consecință a metabolismului este potențialul de distrucție autocrină a fagocitelor și afectare paracrină a altor tipuri de celule, în special ale celor endoteliale. Producția IRO este ținută sub control, prin efectul combinat al enzimelor protectoare și antioxidanți endogeni.

a. Enzimele implicate în metabolismul IRO

(1) Superoxiddismutaza (SOD)

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

(2) Catalaza

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + 1/2\ O_2$$

(3) Glutation peroxidaza

$$H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow GSSG + 2H_2O$$

Celulele aerobe conțin cantități diferite din trei *enzime antioxidante principale*: SOD, catalaza și glutation peroxidaza.

b. SOD

Metaloenzime care catalizează trecerea O_2^- toxic la O_2 și H_2O_2. Există trei forme ale SOD: CuZnSOD, MnSOD și SOD extracelulară. Primele două sunt importante în apărarea tisulară față de toxicitatea IRO, în special în rinichi. Doar Cu reglează activitatea funcțională. Restricția Cu din dietă afectează rapid funcția catalitică a enzimei în numeroase țesuturi. Un rol similar are și MnSOD. SOD recombinante pot atenua parțial scăderea RFG din insuficiența renală ischemică. Rolul SOD extracelular este neclar. Date experimentale arată că deficiența sau excesul de CuZnSOD induce o dezechilibrare a reglării producției de IRO, care contribuie la modificări neurodegenerative (scleroza laterală amiotrofică, boala Parkinson, maladia Alzheimer).

c. Glutation peroxidaza celulară

Proteină tetramerică compusă din patru subunități identice, fiecare conținând un atom de seleniu, care funcționează ca un complex ce convertește hidroxiperoxizii lipidici toxici la alcooli grași. Aceeași structură se întâlnește și la glutati-

on peroxidaza plasmatică, o proteină glicozilată distinctă de enzima celulară. Ambele enzime catalizează reducerea H_2O_2 și a unor hidroperoxizi organici de către glutationi. A treia glutation peroxidază, numită fosfolipid hidroperoxid glutation peroxidază, este o selenoproteină monomerică membranară care distruge hidroperoxizii lipidici esterificați.

Un antioxidant celular puternic este *glutationul tripeptidic*, esențial pentru menținerea thiolilor proteinelor și altor antioxidanți, ca ascorbatul și alfa-tocoferolul, pentru schimbul thiol-disulfid, pentru stocarea și transferul cisteinic, pentru reducerea ribonucleotidelor în urma formării deoxiribonucleotidelor precursoare ale ADN. Pierderea a mai mult de 90% din glutationul tripeptidic intracelular este incompatibilă cu integritatea celulară. Glutationul tripeptidic mitocondrial este principalul apărător împotriva stresului oxidant fiziologic (producția de IRO generată de respirația celulară). Homeostazia glutationului tripeptidic este reglată de ficat, plămân și rinichi. Glutationul tripeptidic este prezent în toate țesuturile de mamifere, dar are o importanță specială pentru organele cu expunere intensă la toxine exogene, ca ficatul și rinichiul.

d. Acidul uric sau *uratul* este și un *antioxidant selectiv* capabil să reacționeze cu HO* și cu acidul hipocloros pentru a forma produși finali: alantoat, glioxilat, oxalat sau uree.

Uratul:

– protejează împotriva alterărilor de reperfuzie induse de fagocitele activate;
– previne inactivarea oxidativă a enzimelor endoteliale ca ciclooxigenaza și enzima de conversie a angiotensinei;
– conservă abilitatea endoteliului de a media dilatația vasculară în fața leziunii oxidative.

e. Toate căile de apărare antioxidantă ale organismului sunt dependente de ***aportul adecvat de seleniu, cupru, zinc și mangan***; la un aport scăzut se acumulează IRO.

f. Există două clase generale de ***antioxidanți***: ***hidrosolubili***, ca acidul ascorbic, și ***liposolubili***, ca vitaminele A și E. Endoteliul și alte tipuri celulare sunt protejate de afectarea prin IRO de feritina care sechestrează fierul. Unele clase de agenți terapeutici au demonstrat și un efect antioxidant: blocanții canalelor de calciu, heparina și captoprilul.

Efectele biologice ale IRO

Acești compuși se produc la rate care depășesc capacitatea mecanismelor antioxidante celulare de apărare de a detoxifica acești produși. Afectarea oxidativă indusă de IRO afectează acizii nucleici, proteinele și lipidele.

a. Mecanism

IRO atacă acizii nucleici producând modificări caracteristice ale bazelor: 5-hidroxi-metiluracil, 8-hidroxiguanină și dihidrothymin glicol. Efectul alterării bazelor poate fi dramatic. 8-hidroxiguanina determină erori de polimerizare și mutații în catena nou transcrisă. Deși 8-hidroxiguanina este produsă prin atac al HO^-, ea se formează și sub acțiunea oxigenului liber produs – spre exemplu, de lumina ultravioletă.

b. Modificările bazelor sunt evidente în ADN-ul țesuturilor țintă, în condiții care predispun la dezvoltarea neoplasmelor maligne, și sunt corelate cu inițierea cancerului. După faza S a ciclului celular, procesele de reparare ale ADN trebuie să recunoască aceste erori de replicare înainte de metafază, altfel se produce o alterare permanentă a codului genetic al celulei fiice.

c. Afectarea oxidativă a proteinelor generează modificări în structura, stabilitatea și funcția lor. Se produc alterări cumulative în ***structura și antigenitatea proteinei*** sau modificări imediate ale funcției proteinei, ca afectarea statusului redox al unei enzime cu activarea sau inhibarea ei. Exemplele sunt reprezentate de glutaminsintetază, al-antiprotează și LDL nativ. Oxidarea reziduurilor aminoacidice dintr-o subunitate a glutaminsintetazei inactivează enzima. O consecință a acestei inhibiții este acumularea de glutamat, substratul enzimei. Deoarece glutamatul este o neurotoxină, IRO au fost implicați în neurotoxicitatea glutamatului la instalarea leziunii de ischemie-reperfuzie din accidentul vascular cerebral acut. Oxidarea unui singur rest de aminoacid din situsul catalitic inhibitor activ al al-proteazei inactivează proteina, lăsând proteazele libere la sediul inflamației tisulare. Oxidarea LDL nativ la sediul leziunii aterosclerotice este un exemplu despre cum modificări discrete ale proteinelor (în acest caz apolipoproteina B-100) afectează intens funcția celulară. IRO derivați din lipooxigenazele endogene joacă un rol critic în generarea de LDL oxidat în peretele vascular.

Oxidarea IRO-mediată se poate produce și printr-o reacție în lanț inițiată de cantități minime de IRO. Această reacție progresivă poate fi inhibată de antioxidanți intracelulari. Tratamentul cu IRO al celulelor determină depleție celulară de glutation tripeptidic și deficit de S-thiolare a numeroase proteine celulare. S-thiolarea proteinelor este un răspuns metabolic important la insulta celulară oxidantă.

d. Datorită faptului că activitatea unor tirozinkinaze și fosfataze poate fi afectată de statusul lor redox, a fost propusă posibilitatea ca IRO generate endogen să altereze formarea fosfotirozinei și

astfel să ***modifice funcția de mesager inter sau intracelular***. Expunerea granulocitelor umane la oxidanți exogeni, ca diamida, induce fosforilarea marcată a tirozinei. IRO pot regla tirozinfosforilarea în fagocite prin efect asupra kinazelor sau fosfatazelor sensibile la oxidare. IRO pot stimula producerea de inozitol 1,4,5-trifosfat dependent de tirozinkinază pentru a induce semnale de la concentrația intracelulară de Ca^{2+}. Inducția tirozinfosforilării prin IRO este cauza multor efecte pleiotrope ale acestora în celule.

e. IRO au efect asupra proteinelor implicate în ***transcripția și reglarea genelor***.

TNF-α are efect citotoxic și de inducție a genelor pe diverse tipuri celulare. Sistemul de transport electronic mitocondrial induce citotoxicitatea TNF-α, prin formarea IRO. Intermediarii derivați din mitocondrii sunt citotoxici acționând și ca transductori de semnal pentru expresia genelor indusă de TNF-α. Activarea factorului nuclear kB (NF-kB), cu rol important în transcripția genelor indusă de TNF, este blocată prin interferență cu sistemul de transport electronic mitocondrial. Celulele care nu au lanț respirator mitocondrial sunt rezistente la citotoxicitatea indusă de TNF-α. Inhibitorii mitocondriali, ca actinomicina A, cresc generarea IRO și potențează activarea NF-kB declanșată de TNF-α. Mitocondria este sursa de IRO; aceasta acționează ca moleculă mesager secund și mediatori comuni ai căilor citotoxicității TNF-α și ai reglării genelor. Activitatea transcripțională a NF-kB, este rapid activată de tratamentul celulelor cu IRO. Radicalii liberi de oxigen și antioxidanții, ca pirolidinditiocarbamatul, și derivații de cisteină, ca N-acetil-L-cisteina, inhibă activarea NF-kB indusă de ARN dublu catenar, de esterul forbol, de TNF-a, de IL-1 sau de LPS. Diverși agenți pot activa NF-kB printr-un mecanism comun cu activarea sintezei IRO. IRO servește ca mesager care mediază direct sau indirect eliberarea subunității inhibitoaree I-kB din NF-kB.

f. Modificarea pe termen lung a proteinelor de către IRO a fost implicată în ***mecanismele celulare ale îmbătrânirii***. Nivelul stresului oxidativ în celule crește cu vârsta și se corelează cu speranța de viață la mamifere. Lipofuscina sau pigmentul îmbătrânirii este un pigment de culoare închisă cu autofluorescență puternică, care se acumulează cu vârsta, în special în țesutul neuronal. Se formează în lizozomii secundari prin întrepătrunderea a două procese: producția de IRO de către mitocondrii și degradarea autofagocitară din lizozomii secundari. H_2O_2 din mitocondrie difuzează în lumenul lizozomilor secundari care conțin fier derivat din structurile celulare degradate intralizozomal. Interacțiunea dintre Fe și H_2O_2 determină, prin reacția Fenton, generarea de HO* care induce formarea de lipofuscină. Reacțiile IRO și proteoliza sunt implicate în turnoverul constituenților celulari. Proteinele oxidate sunt „marcate" pentru dispunere, prin conjugare cu ubiquitina și „recunoscute" de căile de degradare din mitocondrii și din citosol. Îmbătrânirea celulei este corelată cu reacțiile IRO, în timp ce activitatea proteazică scade. Rezultatul este creșterea gradului de degradare lizozomală ineficientă și acumularea de proteine neprelucrate, ca lipofuscina.

g. ***Peroxidarea lipidică*** este lanțul oxidativ inițiat de IRO al lipidelor nesaturate din membrane. Membranele cele mai susceptibile la oxidare sunt cele care posedă duble legături carbon-carbon. Produșii peroxidării lipidice sunt difuzibili și pot determina afectarea patologică la distanță de locul atacului IRO. Proteinele membranare endogene pot cataliza peroxidarea lipidică.

Supraproducția de peroxizi lipidici interferă cu ***reglarea unor căi metabolice***. Produșii de peroxidare lipidică pot interacționa cu mesagerii celulari produși de oxidarea controlată a acidului arahidonic, ca prostaglandinele și leocotrienele. Malondialdehida și reacționează cu LDL și acizii nucleici, modulând pompele ionice ca Na^+-K^+-ATP-aza, homeostazia intracelulară a calciului și funcția autocrină. Produșii de peroxidare lipidică sunt îndepărtați de enzime ca fosfolipaza A2. Radicalii de oxigen modifică lanțurile acil ale lipidelor membranare, prin peroxidarea lipidică a lanțurilor nesaturate, și astfel starea fizică a membranei, care devine rigidă și cu fenestrații. Gradul de peroxidare lipidică poate fi măsurat prin determinare optică la 233 nm pentru cuantificarea dienelor conjugate ca peroxizi lipidici și prin măsurarea produșilor de reacție ai acidului tiobarbituric.

Intermediarii reactivi de oxigen și fiziopatologia renală

Înțelegerea biochimiei IRO permite aprofundarea fiziopatologiei acestora la nivel renal. IRO sunt implicați în patogenia leziunilor inflamatorii, metabolice și toxice, în leziunea de reperfuzie după ischemie, în carcinogeneză, în îmbătrânire și în ateroscleroză.

a. Toți IRO sunt implicați în ***afectarea glomerulară***. Neutrofilele activate și monocitele sunt efectorii majori ai insuficienței renale de cauză glomerulară; neutropenia conferă protecție semnificativă pentru modificările funcției glomerulare în instalarea leziunii inflamatorii. Moleculele de adeziune și citokinele/integrinele derivate din fagocitele activate contribuie la disfuncția microvasculară, în parte prin mecanisme modulate de

IRO. Adeziunea fagocitară este implicată în leziunea tisulară: anticorpii neutralizanți antiadeziune moleculară leucocitară pot atenua disfuncția microvasculară în diferite organe și conferă protecție împotriva toxicității celulare induse de IRO.

Mecanismele prin care formarea IRO determină leziuni morfologice și modificări ale permeabilității glomerulare, fluxului sanguin și ratei de filtrare: alterări directe și indirecte ale celulelor locale, cum ar fi mezangioliza; generarea IRO ca răspuns la unii stimuli, dintre care unii pot fi derivați locali din fagocite (citokine proinflamatorii) sau sistemici (LPS); alterarea funcției glomerulare; alterarea diametrului capilar și a suprafeței membranei bazale glomerulare cu scăderea Kf și a RFG. Leucocitele polimorfonucleare sunt toxice pentru monostraturile celulei endoteliale; leziunile induse după perioade scurte de coincubație (4 ore) sunt catalazo-sensibile și fier-dependente. H_2O_2 are efecte distincte asupra concentrației intracelulare de Ca^{2+} și a conținutului intracelular de ATP din endoteliul vascular. Expunerea celulelor endoteliale la H_2O_2 și la enzime proteolitice purificate (tripsina, elastaza, catepsina G) mimează efectele leucocitelor polimorfonucleare activate. Modificările în morfologia celulei endoteliale induse de H_2O_2 generată de PMN sunt responsabile de alterarea integrității capilare (exemplu – sindromul de „lipsă de capilare“ din sindromul de detresă respiratorie a adultului).

b. IRO contribuie la ***controlul vasomotor***, inactivând NO și modificând metabolismul eicosanoizilor (prostaglandinele E_2 și I_2, tromboxan): IRO derivate din fagocite inactivează activitatea enzimei de conversie a angiotensiuei fixată de endoteliu. Toate țesuturile aerobe suferă efecte celulare toxice după un episod de ischemie-reperfuzie. Extinderea leziunii este dependentă de mai mulți factori, de importanță majoră fiind ***durata ischemiei și balanța dintre producerea de IRO endogeni și mecanismele de apărare***. La fel ca și leziunile de ischemie-reperfuzie din cord sau din SNC, cele din rinichi sunt mediate prin IRO.

Presiunea intrarenală a oxigenului (PO_2) este influențată de cererile de oxigen/vascularizație. Există trei regiuni la nivelul rinichiului la care alimentarea cu oxigen este limitată: stratul intern al medularei, unde schimbul în contracurent, între *vasa recta* arteriale și venoase, reduce PO_2; stratul extern al medularei + radiațiile medulare, care sunt perfuzate cu sânge sărac în oxigen din *vasa recta* venoase. PO_2 medie corticală este de 50 mm Hg, iar cea medulară de 20 mm Hg.

Ischemia – reperfuzie de scurtă durată afectează cu predilecție ***segmentul S3 al tubului proximal***. Paralel cu creșterea cererilor de oxigen dependente de transport devine evidentă afectarea hipoxică a ramului gros ascendent din medulara internă. La instalarea hipoxiei sau a anoxiei, ATP-ul celular este consumat. Acest proces furnizează precursori pentru calea xantinoxidazei. Creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+} activează fosfolipaza A_2, care generează acid arahidonic spre căile ciclooxigenazei și lipooxigenazei. Odată cu reperfuzia, disponibilizarea oxigenului permite producerea de IRO. Sursele celulare de IRO includ lanțul de transpor de electroni, lanțul microsomal de transport de electroni și fagocitele activate. Studiile pe modele de IRA au documentat certitudinea că în ischemie-reperfuzie se produc IRO. Multe studii au demonstrat capacitatea antioxidanților exogeni de a ameliora leziunile renale *in vivo*. De exemplu, SOD exogenă sau inhibitorii de xantinoxidază pot ameliora leziunea tisulară.

Metaboliții acidului arahidonic și rinichiul

Originea celulară a eicosanoizilor

Eicosanoizii sunt derivați oxigenați ai acidului arahidonic (AA), un acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon și 4 duble legături (C20:4); se formează în ficat prin elongarea și desaturarea precursorului său, acidul linoleic (C18:2). Acidul linoleic este un acid gras esențial – aport zilnic 10 g, din care doar circa lmg este eliminat sub formă de produși finali de metabolism ai AA. După formare, AA este esterificat în fosfolipide membranare celulare, în special în poziția 2 a fracției *fosfatidilinozitol*, care reprezintă depozitul hormono-senzitiv pentru eliberarea AA. Stimularea fosfolipazelor – PLA2 și PLC – face ca AA legat de membrană să fie clivat esterolitic.

În cazul *activării PLA2*, AA este eliberat direct din fosfolipidele membranare. *Activarea PLC* implică eliberarea AA din diacilglicerol prin activarea secvențială a diacilglicerollipazei. În celulele de origine glomerulară mezangială și în celulele tubulare proximale, eliberarea AA mediată de PLA2 este mecanismul preferențial, dependent de Ca^{2+}/calmodulină, dar reacția PLC Ca^{2+} dependentă poate să nu implice proteinele fixatoare de Ca^{2+}. Unele peptide (exemplu: factorul de creștere epidermic – EGF) pot activa PLC și, posibil, PLA2 direct prin activitatea activității tirozinkinazei, fără acțiunea intermediară a Ca^{2+}, a calmodulinei și a altor kinaze celulare.

După deesterificare, AA este rapid reesterificat în lipidele membranare sau este legat de proteinele intracelulare. Dacă scapă reesterificării și legării de proteine, AA liber devine substrat pentru una din cele trei transformări enzimatice posibile, al căror rezultat comun îl constituie încorporarea atomilor de oxigen la diferite niveluri

ale catenei, cu formarea de molecule biologic active, cunoscute cu numele de eicosanoizi. *Eliberarea AA* rezultă şi din stimuli nespecifici – traume celulare, expunerea celulelor la ischemie, hipoxie, radicali liberi de oxigen, hiperoxie.

Efectele modificărilor de dietă

Deficienţa de acizi graşi esenţiali scade depozitul de AA al fosfatidilinozitolului hormon-dependent şi disponibilitatea lui celulară, ca răspuns la stimularea hormonală, inhibând eliberarea de eicosanoizi indusă de hormoni. *Dietele cu ulei de peşte* bogat în acizi graşi omega-3-polinesaturaţi fac competiţie cu aceste substrate pentru căile de oxigenare ale AA, generând formarea de produşi finali de metabolism inactivi.

Există **trei căi enzimatice ale metabolismului AA** prezente la nivelul rinichiului:

a. calea ciclooxigenazei (COX), care duce la formarea prostaglandinelor şi a tromboxanilor;

b. calea lipooxigenazei, care duce la formarea de acizi mono-, di– şi trihidroxieicosatetraenoici (HETE), leucotriene (LT) şi lipoxine (LX);

c. calea oxigenării mediate de citocromul P 450 (CYP4SO) a AA, care duce la formarea de acizi epoxieicosatrienoici (EET), diolii lor corespunzători – HETE şi derivaţi de AA monooxigenaţi.

Calea ciclooxigenazei

Sistemul COX este calea majoră a metabolismului AA la nivelul rinichiului.

(1) Ciclooxigenaza – proteină cu greutate de 72 KD – este prezentă în membranele endoplasmice, nucleare şi posibil mitocondriale, în celulele endoteliale arteriale şi arteriolare,în celulele mezangiale, în celulele epiteliale glomerulare, în celulele renale interstiţiale şi de-a lungul multor segmente tubulare. *Gena COX* este situată pe cromozomul 9, fiind distribuită pe 11 exoni. Produsul de transcripţie este un ARNm de 2,9 kb, care conţine 599 resturi de aminoacizi, cu o greutate moleculară de 68,548. O a doua genă pentru COX (COX-2) se află în celulele epiteliale traheale, celulele eritroleucemice umane. Această a doua genă transcrie un ARNm de aproximativ 4 kb. Produsul translaţional este o proteină cu 603 aminoacizi. Expresia ARNm a COX-2 este localizată selectiv în celulele *maculei densa* şi în papilele renale.

(2) Complexul prostaglandin-sintetazelor implică ciclizarea de la C8 la C12 a catenei AA pentru a forma un endoperoxid ciclic, PGG_2 (15-hidroxiperoxid) cu inserţia concomitentă a 4 atomi de carbon. În prezenţa unei peroxidaze reduse glutation-dependente, PGG_2 este convertită în derivatul său 15-hidroxi-PGH. Endoperoxizii (PGG_2 şi PGH_2) au un timp de înjumătăţire de 5 minute şi sunt biologic activi, inducând agregare plachetară. PGH_2 pot suferi o serie de transformări, formând alte prostaglandine biologic active şi tromboxan A2 (T_XA_2).

În prezenţa izomerazei şi a reductazei, PGH_2 este convertită la PGE_2 şi PGF_2, respectiv.

(3) Tromboxansintetaza converteşte PGH_2 într-un metabolit biciclic cu inel oxetanoxan, tromboxanul A_2.

(4) Prostaciclinsintetaza, proteină de 50 KD localizată în plasmă şi în membranele nucleare ale celulelor endoteliale vasculare, catalizează biosinteza prostaciclinei (PGI_2). PGD_2, produsul majoritar în mastocite, poate fi derivat direct din PGH_2.

(5) Reglarea expresiei genei ciclooxigenazei

Efectele factorului de creştere plachetar şi a factorului de creştere epidermal

După expunerea celulelor eritroleucemice umane la PDGF (factor de creştere derivat din plachete), ARNm a COX creşte de 3-3,5 ori; nivelul maxim este atins la 4 ore şi revine bazal după 24 de ore. Expunerea celulelor pretratate cu aspirină la PDGF creşte rata şi amplitudinea inducţiei ARNm COX şi sincronizează expresia mesajului cu sinteza de PGE_2, sugerând implicarea potenţială a COX-2 în răspunsul la PDGF. EGF restabileşte activitatea COX după inhibarea cu aspirină. Atât PDGF, cât şi EGF sunt sintetizaţi de celulele mezangiale glomerulare şi/sau macrofage, fiind implicaţi în leziunile glomerulare şi mezangiale. Afectarea imună glomerulară eliberează aceşti factori de creştere şi induce expresia ARNm a COX sau COX-2. Activarea proteinkinazei C (PKC) cu esteri de forbol şi creşterea producţiei de AMPc (cu forskolină) activează expresia ARNm al COX-2.

Reglarea prin interleukina-1

Interleukina-1 (IL-1) este sintetizată în celulele mezangiale glomerulare şi în monocite-macrofage. Este eliberată în leziunile glomerulare şi induce sinteza de PG în celulele mezangiale glomerulare şi în ductul colector din medulara internă.

Reglarea de către corticosteroizi

Supresia metabolismului AA de către corticosteroizi implică inhibiţia translaţională a formării COX. Efectul steroizilor este blocat de inhibitorii sintezei proteice şi ARN, ceea ce sugerează acţiunea intermediară a unei proteine induse de steroizi în medierea inhibiţiei translaţionale a COX. Dexametazona blochează inducţia de către esterii de forbol a mesajului COX-2.

(6) Sursele şi distribuţia la nivelul nefronului a produşilor ciclooxigenazei

Glomerul

Activitatea COX este dovedită în *arteriolele aferente şi eferente*. Toţi glomerulii generează PGE_2,

PGI_2, PGF_2 și T_XA_2. *Metabolitul predominant* este PGI_2, care este eliberat, doză-dependent, ca răspuns la AA exogen și se corelează cu eliberarea de renină. Celulele mezangiale umane sunt producătoare de PGF_2 și PGI_2 și sunt pozitive pentru prostaglandinendoperoxidsintetază și prostaciclinsintetază. *Macrofagele glomerulare* constituie mai puțin de 5% din populația celulară glomerulară, dar cresc marcat ca răspuns la stimuli specifici ca macromolecule circulante, complexe imune și endotoxine și reprezintă sursa eicosanoizilor intraglomerulari. Celulele epiteliale glomerulare sintetizează PGI_2.

Tubi

Sediul principal de sinteză este *porțiunea medulară a tubului colector*. Prostaglandina formată predominant la acest nivel este PGE_2. COX-2 imunoreactivă este localizată selectiv în celulele *maculei densa* și în celulele din ramul gros ascendent cortical de lângă *macula densa*. PGE_2 este metabolitul major al COX-2 generat în celulele medulare interstițiale.

Metabolismul renal al PG și T_XA_2

Durata de viață a PG este de 3-5 minute, iar a TXA_2 de 30 de secunde. Eliminarea de PGE_2, PGF_2 și PGI_2 se produce pe căi enzimatice și neenzimatice. Eliminarea TXA_2 se face exclusiv neenzimatic. Enzima implicată în transformarea PGE_2, PGI_2 și PGF_2 este 15-hidroxiprostaglandindehidrogenaza (PGDH), enzimă NAD+/ NADP+ dependentă, localizată în zonele corticale, juxtamedulare și în medulara renală. Catalizarea 15-produșilor de către o D-13 reductază duce la formarea de 13, 14-dihidrocompuși, care pot fi oxidați în continuare. PGI_2 și TXA_2 suferă degradare rapidă neenzimatică la 6-keto-PGF_1 și T_XB_2. Tot la nivel renal – predominant în ramul gros ascendent al ansei Henle – se produce transformarea produșilor COX, de trecere de la PGE_2 la PGF_2 (compus biologic activ), sub acțiunea 9-keto reductazei NADPH-dependente. Hidroxilarea PGE_2 printr-un mecanism dependent de CYP-450 generează alt metabolit al PGE_2: 19-(R)-hidroxi-PGE_2, care se leagă selectiv de receptorul prostanoid EP2. Epoxidarea PGI_2 duce la formarea de 5-hidroxi-6-keto-PGF_1 și a unui metabolit (acid 9, 15-dioxo,11-hidroxi-prost-5, 13 dienoic) în condițiile unui raport scăzut enzimă/substrat. O dietă hipersodată crește activitatea 9α-reductazei, iar hipertiroidismul inhibă activitatea PGDH.

Receptorii renali ai prostanoidelor și sistemul de semnalizare

Există receptori distincți și selectivi pentru fiecare derivat prostaglandinic. ADN-ul complementar pentru numeroși receptori prostaglandinici, inclusiv pentru T_XA_2, PGE_2, PGF_2 și PGI_2, a fost clonat și studiat. Secvențele de aminoacizi din structura lor au arătat că acești receptori aparțin familiei de receptori cuplați cu proteina G. Nomenclatura acestora stabilește receptori: EP pentru PGE_2, FP pentru PGF_2, TP pentru TXA_2. Fiecare receptor are mai multe subtipuri. Multitudinea acestor subtipuri este responsabilă de efectele funcționale variate produse de o prostaglandină.

a. Receptorii PGE_2 (EP)

PGE_2 are efecte *multiple și discordante* la nivelul transportului tubular al ionilor, al apei și asupra tonusului vascular, ca și asupra contracției pe o largă varietate de preparate de mușchi neted; de exemplu, în celulele epiteliale din ductul colector, PGE_2 stimulează permeabilitatea bazală pentru H_2O și inhibă permeabilitatea pentru apă stimulată de vasopresină. Aceste efecte contradictorii se datoresc receptorilor diferiți.

Analogii de receptori ai PGE_2

Au fost descriși patru receptori EP:

– EP1 și EP3 sunt *constrictori ai musculaturii netede*;

– EP2 și EP4 *relaxează mușchiul neted.*

Receptorii contractili EP1 și EP3 sunt activați selectiv de *17-fenil-trinor-PGE_2, MB 28767 și sulprostona* (analog de PGE_2, care a fost folosit ca agent abortiv, datorită efectului contractil pe mușchiul neted uterin). În contrast, acești analogi au efect minim pe paturile musculare netede, unde PGE_2 este relaxantă.

Butaprost este un agonist EP2 relativ selectiv și este activ numai în țesuturile în care PGE_2 relaxează musculatura netedă. Acest agonist nu dilată toate vasele pe care PGE_2 are efect dilatator. Se presupune că există un al doilea receptor EP relaxant insensibil la butaprost, așa numitul receptor EP4. Efectele distincte ale acestor analogi sugerează că receptorii separați PGE_2 mediază relaxarea și contracția musculaturii netede.

Sulprostona mimează doar o parte din acțiunile PGE_2 asupra transportului de apă și de NaCl în tubul colector cortical; receptorii separați EP pot produce efecte opuse de-a lungul diferitelor segmente ale nefronului. Heterogenitatea receptorilor EP a fost confirmată la nivel molecular. Au fost clonați receptorii EP1, 2 și 3. Receptorul EP3 fixează preferențial *MB 28767* și are ca mesager secund AMPc, care scade sub acțiunea hormonilor. Sunt descrise mai multe subtipuri de receptori EP3 (a, b, g, d, e etc.) caracterizate de modificarea alternativă a COOH terminal. Receptorul EP1 crește concentrația de Ca intracelular (responsabilă de contracția mușchiului neted), prin generarea de fosfatidilinositol, rezultând formarea de 1,4,5-

trifosfat şi diacilglicerol. Fixarea PGE_2 de receptorul EPl este blocată de 17-fenil-trinor PGE_1, de sulprostonă şi de antagoniştii receptorilor EP1-AH-6809 sau SC 19220-, dar nu de butaprost (EP2) sau de 11-deoxi-PGE_1 (EP_2 şi EP_3). ARNm pentru receptorii EP_1 şi EP_3 sunt bogat reprezentaţi la nivelul rinichiului. Ambele tipuri de receptori determină stimulare doză-dependentă a generării de AMPc la concentraţii PGE_2 › 10-8M. Agonistul EP_2-selectiv – butaprost – nu competiţionează cu legarea PGE_2 de acest receptor, sugerând existenţa unui alt receptor EP_2, butaprost-senzitiv.

b. Receptorii PGF_2 (FP)

Secvenţa receptorilor FP stimulează generarea de fosfatidilinozitol. În celulele mezangiale de cultură există un receptor PGF_2 activat sau inhibat de variaţiile Ca^{2+} intracelular. La concentraţii mari, PGF_2 se poate lega de receptorii PGE_2 şi îi poate activa. PGF_2 modifică permeabilitatea stimulată de vasopresină pentru apă la nivelul ductului colector. Analogul PGF_2, fluprostenol, este agonist selectiv al receptorilor FP şi este utilizat pentru testarea prezenţei receptorilor FP de la nivelul rinichiului.

c. Receptorii PGD_2 (DP)

Sunt prezenţi în plachete, în muşchiul neted vascular şi în epiteliul intestinal şi în căile respiratorii (unde eliberarea lor de către mastocitele locale poate juca un rol în astmul bronşic); PGD_2 cresc fluxul arterial renal, clearance-ul creatininei şi excreţia de Na^+ şi K^+.

d. Receptorii pentru tromboxan (TP)

Au fost clonaţi din placenta umană. ADN-ul complementar codifică o proteină cu 343 aminoacizi. Receptorul semnalizează via hidroliza fosfatidilinositolului, ducând la creşterea Ca^{2+} intracelular. Prin studii cu analogi selectivi de receptor (agonist U-46619 şi antagonist EP 092), s-a demonstrat existenţa receptorilor TP la nivel renal, în *glomerul*.

e. Receptorii prostaciclinei (IP)

Sunt activaţi selectiv de analogul cicaprost. Acţiunea se produce prin stimularea generării AMPc. PGI_2 joacă un rol important ca vasodilatator al microvascularizaţiei glomerulare, unde efectele stimulatoare ale PGI_2 şi PGE_2 asupra generării de AMPc sunt distincte şi aditive.

Tabelul XV: Stimuli şi surse celulare ale produşilor COX în rinichiul de mamifere

Eicosanoid	Receptor	Agonist	Antagonist	Semnalizare
T_XA_2	TP	U-46619 STA 2	Bay U3405	inozitol l, 4, 5-trifosfat/diacilglicerol
PGI_2	IP AP 227 iloprost	cicaprost	-	creştere AMPc
PGE	EP			
	EP1	17-fenil-trinor iloprost sulprostone	PGE_2 SC19220 AH 6809	creşte IP_3/diacilglicerol
	EP2	butaprost AH-13205 11-deoxi-PGE1 19(R)-OH-PGE_2	-	creşte AMPc
	EP3	MB28767 sulprostone 11-deoxi-PGE_1	-	scade AMPc
	EP4	?	AH-23848	creşte AMPc
$PGF_{2\alpha}$	FP	fluprostenol	-	IP_3/diacilglicerol
PGD	DP	BW 245C	BW A868	creşte AMPc

Hormon/stimul	Sediu/specie	Produs
Angiotensina II	glomerul/uman	$PGI_2 > PGE_2$
	celule mezangiale/uman	PGI_2
	glomerul/şoarece	$PGE_2/PGF_{2\alpha}$
	celule mezangiale/şoarece	$PGE_2 > PGF_{2\alpha}$
	celule epiteliale glomerulare/şoarece	$PGE_2 > PGF_{2\alpha}$
	tub proximal	$PGE_2 > PGF_{2\alpha}$ şi PGI_2
Argininvasopresina	celule mezangiale/şoarece	PGE_2
	tubi colectori corticali/şoarece	PGE_2
Bradikinina	tubi proximali/şoarece	$PGF_{2\alpha}$
	rinichi perfuzat/şoarece	PGE_2
Norepinefrina	celule mezangiale/şoarece	PGE_2
	glomerul/şoarece	PGE_2, $PGF_{2\alpha}$
Serotonina	celule mezangiale/şoarece	PGE_2/PGI_2
Interleukina-1	celule mezangiale/şoarece	$PGF_{2\alpha}$
EGF	glomerul/şoarece	$PGF_{2\alpha}$
	celule mezangiale/şoarece	PGE_2
	ducturi colectoare	PGE_2
Factor de activare plachetară	glomerul/şoarece	TxA_2
	celule mezangiale/şoarece	TxA_2/PGE_2
U-44069	celule mezangiale/şoarece	PGE_2
Estradiol	papilă/şoarece	PGE_2
A23187	glomerul/şoarece	$PGE_2 > PGF_{2\alpha} > PGI_2 > TxA_2$
	celule mezangiale/şoarece	idem
	tubi colectori corticali/şoarece	PGE_2
Endotoxine secţiuni	corticale/şoarece	$PGE_2 > PGI_2/TxA_2$
Radicali de oxigen	glomerul/şoarece	PGE_2
	celule mezangiale/şoarece	PGE_2/TxA_2
	celule interstiţiale/şoarece	PGE_2
Ischemia/hipoxia	glomerul/şoarece	$PGE_2/PGF_{2\alpha}/PGI_2$
	celule mezangiale/şoarece	PGE_2

f. Farmacologia şi semnalizarea receptorilor prostaglandinici

Stimuli pentru generarea renală a produşilor ciclooxigenazei

Metaboliţii AA pe calea COX sunt generaţi şi eliberaţi local în diferitele segmente ale nefronului, ca răspuns la o varietate de stimuli hormonali, fizici sau chimici.

Eliberarea de AGT II mediată de PG este binecunoscută. Activarea receptorilor AGT II este cuplată cu creşterea Ca_2 intracelular dependentă de PLC, care determină activarea PLA2 şi eliberarea AA din membranele lipidice. Un mecanism similar mediază generarea PG prin intermediul argininvasopresinei. În activarea hormonală a PLA2 un rol important îl au proteinkinazele mitogen-activate. Activarea acestei forme de PLA2 se datorează PKC, iar activarea PLA2 de către proteina G joacă un rol important.

Acţiunile biologice ale produşilor COX la nivel renal

Produşii metabolismului AA pe calea COX mediază şi/sau modulează acţiunea hormonilor aupra tonusului vascular renal, asupra funcţiei glomerulare şi mezangiale, asupra manevrării sodiului şi apei. Inhibiţia activităţii COX în absenţa AGT II sau a argininvasopresinei are efect minim pe parametrii funcţionali renali. Inhibiţia COX modulează semnificativ efectele acestor hormoni asupra funcţiei renale. O dată ce eliberarea lor locală este stimulată de hormoni sau de autacoizi exo/endogeni, produşii COX pot ei înşişi să stimuleze eliberarea locală a altor hormoni (exemplu: eliberarea PG stimulată de renină). În leziunile renale eliberarea locală excesivă a produşilor COX poate să inducă tulburări inflamatorii sau/şi să le exacerbeze.

a. Efecte asupra muşchiului neted vascular şi a funcţiei celulei mezangiale

Produşii COX relaxează musculatura netedă (PGE_2 şi PGI_2) sau o contractă (TXA_2 şi PGF_2). Contribuţia produşilor COX la reglarea tonusului vascular renal în condiţii normale este minimă. Inhibiţia activităţii COX sau a TXA_2 nu determină nici o modificare a rezistenţei vasculare renale. Celulele mezangiale sintetizează şi eliberează PGE_2 şi PGI_2, modulând acţiunile constrictoare ale AGT II, ale norepinefrinei şi ale AVP. În prezenţa inhibitorilor COX, acţiunea constrictoare a acestor

hormoni este mult crescută. Reducerea fluxului sanguin renal și a coeficientului capilar glomerular de ultrafiltrare (Kf), ca răspuns la administrarea exogenă a acestor hormoni, este accentuată în prezența inhibitorilor COX. Contracția izotonică Ca^{2+} independentă la PGE_2 în celulele mezangiale, asociată cu fosforilarea lanțurilor ușoare miozinice și cu adeziune celulară la substrat, se datorează generării secundare de AGT II, deoarece celulele mezangiale sunt capabile să sintetizeze renina, ca răspuns la PGE_2 și PGI_2 exogene. Analogul prostaglandinic endoperoxidic U-44069 este constrictor al celulelor mezangiale via PGE_2, ceea ce sugerează *rolul contrareglator al eliberării de PGE_2 din celulele mezangiale la modularea contracțiilor induse de eicosanoizi.*

În plus față de efectele lor, asupra celulelor mezangiale, a tonusului vascular și a proprietăților de adeziune, prostaglandinele inhibă proliferarea celulelor mezangiale. Eliberarea PG vasodilatatoare (ca răspuns la vasoconstrictori renali ca AGT II, AVP, norepinefrina, factorul de activare plachetară și serotonina) menține perfuzia renală în condiții în care eliberarea locală sau sistemică a acestor agenți este crescută. Acțiunea vasodilatatoare a PG asupra arteriolei aferente menține rezistența vasculară renală la o valoare relativ scăzută comparativ cu circulația sistemică, dar eficientă pentru menținerea fluxului plasmatic renal și RFG, în insuficiența cardiacă congestivă, în depleția volemică intravasculară sau în timpul administrării exogene de AGT II sau AVP. Inhibiția generării de prostaglandine, în aceste situații, poate determina insuficiență renală acută. PG vasodilatatoare, în special PGI_2, pot contracara răspunsurile vasoconstrictoare induse de Ca^{2+}. Pe lângă modularea acțiunii vasoconstrictorilor, prostaglandinele endogene mediază acțiunile unor agenți vasodilatatori – dopamina, Mg^{2+}, hidralazina.

b. Efectele asupra eliberării de renină

PG, în special PGE_2 și PGI_2, au capacitatea de a elibera renina independent de receptori sau de mecanismele beta-adrenergice. Eliberarea reninei ca răspuns la stimularea nervoasă nu este crescută de generarea PG.

c. Efectele asupra transportului de sare și apă

Metaboliții AA din calea COX au efecte importante pe transportul de apă și sare la nivel renal, prin acțiunea directă asupra celulelor epiteliale. Metaboliții activi ai AA sunt predominant autacoizi: locul lor de acțiune este foarte apropiat de locul de generare.

(1) Tubul proximal

Metaboliții AA produși de tubul contort și porțiunea dreaptă a tubului proximal sunt reprezentați de produșii căii CYP450. În tubii proximali drepți pretratamentul cu PGE_2 blochează efectul inhibitor al PTH asupra absorbției de PO_4^{3-}. PGE_2 blochează activarea adenilat ciclazei de către parathormon, fenomen atenuat de pretratamentul cu toxina pertussis. PGE_2, prin interacțiunea cu proteina Gi, reglează generarea de AMPc.

(2) Ansa Henle

Ramul gros ascendent are receptori PGE_2 cu densitate mare. Pretratamentul cu indometacin crește densitatea receptorilor în medulara internă prin inhibiția producției endogene de PGE_2 care se fixează specific pe ramul gros ascendent medular, inhibând absorbția NaCl. În acest segment de nefron, absorbția de NaCl este stimulată de ADH și AMPc. Efectul stimulator al ADH este mediat prin generarea de AMPc. PGE_2 blochează ADH, dar nu și absorbția de NaCl stimulată de AMPc la nivelul ramului gros ascendent medular. Mecanismul implică activarea Gi și inhibiția adenilatciclazei de către PGE_2, via receptorii EP3 de la acest nivel. Prostaglandinele afectează transportul celular prin eliberarea lor de către celulele interstițiale medulare adiacente. La nivelul ramului ascendent gros cortical există mai puțini receptori; rata de sinteză a produșilor COX este joasă. Inhibiția COX nu determină alterarea livrării de Na^+ din ansa Henle în tubul distal. După administrarea de inhibitori COX crește concentrația de NaCl interstițial medular și concentrația solviților totali. Administrarea de AINS scade și fluxul plasmatic medular.

(3) Ductul colector

Ducturile colectoare sunt principalele segmente ale nefronului responsabile de sinteza PG. Metabolitul dominant este PGE_2 (95%), urmat de PGF_2 (mai puțin de 5%). Acești metaboliți se comportă predominant ca autocoizi, majoritatea receptorilor PGE_2 din rinichi se află la nivelul ductelor colectoare, în medulara internă și externă. Întregul duct colector este un epiteliu țintă pentru AVP.

(4) Transportul solviților

Injectarea de AA sau a produșilor COX PGE_2 sau PGI_2 în arterele renale determină natriureză cu originea în ductele colectoare. Administrarea de inhibitori ai COX determină retenție de Na^+ ca rezultat al creșterii absorbției Na^+ de către rinichi. Inhibiția intrării Na^+ prin membrana apicală și a ieșirii sale din celulă este situsul de acțiune al PGE_2. Sistemele de semnalizare a PGE_2 în ductul colector cortical includ modulatorul nivelului de AMPc intracelular și Ca^{2+}. Nivelul crescut de Ca^{2+} și activarea PKC pot fi responsabile de inhibiția transportului de Na^+. PGE_2 inhibă reabsorbția netă a HCO_3^- în ductul colector medular extern. Inhibiția COX cu ibuprofen determină antinatriureză și crește acumularea de Na^+ în papile dispropor-

ționat față de acumularea de uree și K^+, sugerând că scăderea fluxului sanguin papilar nu este singurul mecanism responsabil.

(5) Transportul apei

Acțiunea antidiuretică a AVP crește în cazul administrării concomitente de inhibitori de COX; simultan, AVP stimulează și producția endogenă de PGE_2 de către tubul colector, deci PGE_2 participă la o ansă de feedback negativ, în care producția endogenă de PGE_2 blochează acțiunea AVP. PGE_1 abolește permeabilitatea ductului colector cortical pentru apă ca răspuns la AVP. PGE_2 stimulează conductivitatea bazală hidraulică și suprimă răspunsul la AVP; AVP crește conductivitatea hidraulică a ductului colector cortical prin creșterea acumulării de AMPc; PGE_2 stimulează generarea bazală de AMPc, dar suprimă generarea de AMPc stimulată de AVP. Efectul PGE_2 este mediat prin complexul toxină pertussis-proteină sensibilă Gi. Inhibiția atât a generării de AMPc AVP-stimulată, cât și a permeabilității pentru apă este reprodusă de un analog EP3-activ, sulprostona, care nu are efect asupra generării bazale de AMPc și asupra permeabilității bazale pentru apă. Aceste date sugerează că un receptor EP3 este responsabil pentru inhibiția efectelor AVP asupra permeabilității pentru apă în ductele colectoare corticale. În plus, PGE_2 inhibă fluxul osmotic de apă indus de AVP prin stimularea activității PKC.

(6) Importanța fiziologică a interacțiunii PGE_2–AVP

Administrarea de AVP crește excreția umană de PGE_2; administrarea de AINS crește capacitatea de concentrare renală. Dar efectele inhibitorii și de contracarare a PGE_2 asupra fluxului de apă indus de AVP se produc doar la concentrații de AVP mult mai mari decât nivelurile fiziologice maximale. La aceste concentrații în ductul colector cortical, AVP crește Ca^{2+} intracelular și activează PKC via activarea PLC și hidroliza secundară a fosfatidilinozitol bifosfatului.

Implicarea metaboliților COX în fiziopatologia renală

a. Injuria glomerulară experimentală și umană

Alterările microcirculatorii glomerulare, secundare ratelor de filtrare scăzute, observate în timpul fazei acute (heterologe) și tardive (autologe) a glomerulopatiilor acute se datorează reducerii marcate a Kf din capilarele glomerulare. Kf este scăzut în ambele faze ale procesului patologic, dar rezistența vasculară renală este crescută în faza heterologă și scade pe măsura trecerii în faza autologă. Aceste modificări hemodinamice ce însoțesc leziunile inflamatorii sunt mediate în principal de metaboliții AA produși pe calea COX și LO eliberați local.

Rol important în modularea rezistenței vasculare renale crescute din faza precoce îl are T_XA_2. Rata inițial crescută de generare a PGE_2 este responsabilă pentru dilatația progresivă a arteriolelor renale, ducând la creșterea progresivă ulterioară a fluxului sanguin renal. Antagoniștii de T_XA_2 ameliorează diminuarea fluxului plasmatic renal și RFG. În faza heterologă vasodilatația renală și reducerea Kf este predominant modulată de produșii COX. Se atribuie un rol produșilor COX și în modificarea naturii leziunii patologice și a gradului de proteinurie asociată.

Eliberarea intrarenală de T_XA_2 are rol major în modularea vasoconstricției renale în glomerulopatiile acute. În afara celulelor inflamatorii infiltrative, alte surse celulare de eicosanoizi sunt macrofagele locale glomerulare, celulele mezangiale glomerulare și celulele epiteliale glomerulare. Eliberarea de monocite-macrofage mediată de IL-1 stimulează sinteza de PGE_2 în celulele mezangiale; componentele complementului, mai ales C5b, C6, C7, C8 și C9, sunt implicate în stimularea sintezei de PGE_2 în celulele glomerulare epiteliale.

b. Afectarea glomerulară neinflamatorie

Tabloul histologic glomerular mimează pe cel al bolii cu leziuni minime sau tabloul nefropatiei membranoase, afecțiuni în care este obligatorie activarea complementului și creșterea sintezei glomerulare de prostanoizi. Neutralizarea cu molecule policationice a încărcăturii negative a celulelor epiteliale glomerulare – mecanismul prin care se produce fuziunea proceselor podocitare și proteinuria – se asociază cu stimularea marcată a generării de PGI_2 și PGE_2. Creșterea sintezei glomerulare și a excreției urinare de PGE_2 și T_XA_2 au fost demonstrate în nefrita Heymann și în glomerulopatiile induse de gammaglobulina cationică bovină și doxorubicină.

c. Insuficiența renală acută

PG și T_XA_2 sunt implicate în IRA prerenală (hemodinamică), în IRA indusă de endotoxine și în afectarea obstructivă. În stările hipovolemice sau în insuficiența cardiacă congestivă, presiunea sanguină sistemică este menținută prin acțiunea vasoconstrictoarelor sistemice (norepinefrină, AGT II, AVP). Producția intrarenală a produșilor vasodilatatori ai AA, inclusiv PGE_2 și PGI_2, este un mod eficient și prompt de adaptare protectoare. Creșterea rezistenței vasculare renale indusă de AGT II exogenă sau prin stimularea nervilor renali (creșterea tonusului beta-adrenergic) este exagerată dacă se inhibă concomitent și sinteza de PG. Interacțiuni similare se produc și între AVP și PG. În insuficiența cardiacă congestivă, creșterea

sintezei de PG este crucială în protecţia rinichilor de influenţele vasoconstrictoare. Persistenţa şi/sau severitatea hipoperfuziei renale poate produce IRA intrinsecă hipoxică. Rata corticală de generare a metaboliţilor AA prin COX este crescută; T_XA_2 induce vasoconstricţie; PG şi T_XA_2 modulează injuria tubulară acută indusă de uranil nitrat, de amfotericina B, de aminoglicozide, de glicerol şi de analgezice.

d. Obstrucţia de tract urinar

În obstrucţia ureterală cronică (› 24 ore) sinteza renală de PG şi T_XA_2 este crescută ca răspuns la stimuli ca bradikinina sau endotoxina. Sinteza crescută a prostanoizilor are loc în celulele infiltrative mononucleare, celulele fibroblast-like, macrofage interstiţiale şi medulare interstiţiale. Există o reacţie directă între generarea renală crescută de T_XA_2 şi vasoconstricţia intensă din rinichiul hidronefrotic. T_XA_2 are rol în restabilirea mecanismului de feedback tubuloglomerular.

e. Rejetul de allogrefă şi toxicitatea ciclosporinei

Administrarea de inhibitori de T_XA_2 creşte supravieţuirea alogrefei. În rejetul de allogrefă există o sinteză crescută de T_XA_2; *excreţia urinară crescută de T_XA_2 este un indicator precoce al rejetului allogrefei renale şi cardiace.* T_XA_2 renal şi leucocitar are rol major în medierea nefrotoxicităţii acute şi cronice a ciclosporinei. Administrarea de diete cu ulei de peşte, antagoniştii de T_XA_2 şi administrarea ciclosporinei în ulei de peşte scad net sinteza T_XA_2 şi oferă protecţie împotriva nefrotoxicităţii.

f. Sindromul hepatorenal

În patogenia retenţiei Na^+, ca şi în rezistenţa la terapia diuretică, este implicată scăderea sintezei de PG. Proprietăţile de reţinere a Na^+ ale AINS sunt exagerate la pacienţii cu ciroză hepatică, dovadă a dependenţei excreţiei renale a Na de PG vasodilatatoare. Excreţia urinară de PGE_2 este crescută marcat la pacienţii cu CH compensată. Severitatea vasoconstricţiei renale nu se datorează doar absenţei sintezei renale a unui vasodilatator, ci şi acţiunii unui stimul vasoconstrictor, endotelina-1, ale cărei acţiuni renale sunt strâns cuplate cu generarea secundară de produşi COX.

g. Insuficienţa renală cronică

Sinteza glomerulară şi excreţia urinară de PG şi T_XA_2 cresc, raportat la numărul de NFA. Această creştere a sintezei de prostanoizi este necesară hipertrofiei compensatorii. Inhibiţia activităţii COX scade rata de perfuzie per nefron şi Kf glomerular. Inhibiţia selectivă a sintezei de T_XA_2 creşte RFG, reduce proteinuria şi conservă histologia renală. Sinteza de PG vasodilatatoare creşte ca răspuns la ingestia crescută de proteine la indivizi cu număr de NFA scăzut şi previne inhibiţia COX asupra vasodilataţiei renale protein-induse. Inducţia generalizată a activităţii COX este o trăsătură a rinichiului restant, iar produşii COX din AA modulează perfuzia glomerulară şi rata de filtrare. La pacienţii cu IRC secundară glomerulonefritei cronice prin complexe imune a fost demonstrat un rol benefic al PG vasodilatatoare renale (PGI_2) şi efecte nocive ale T_XA_2; de aceea, s-a recomandat la aceşti bolnavi inhibiţia selectivă a sintezei renale de T_XA_2 cu doze mici de aspirină/sau inhibitori de T_XA_2 sintetază/sau antagonişti de receptor; rezultatele sunt neconcludente.

h. Diabetul zaharat

Prostanoizii vasodilatatori, PGE_2 şi PGI_2, sunt responsabili de hiperfiltrarea precoce din DZ. Vasoconstrictorul T_XA_2 este implicat în apariţia albuminuriei şi a modificărilor de membrană bazală. Terapia benefică cu inhibitori ai agregării plachetare (aspirină sau dipiridamol) sugerează că inhibiţia COX este legată de inhibiţia generării T_XA_2 plachetar, nu a celui renal.

i. Sarcina

Inhibiţia COX este fără efect pe RFG sau flux plasmatic renal. În hipertensiunea indusă de sarcină, sinteza de PG este scăzută. Inhibiţia T_XA_2-sintetazei diminuează net valorile TA. Un rol benefic al reducerii generării de T_XA_2, cu menţinerea sintezei de PGI_2, cu doze mici de aspirină (60-100 mg/zi) este recomandat la pacientele cu risc de eclampsie.

j. Hipertensiunea

Produşii COX exacerbează retenţia de sodiu caracteristică multor bolnavi cu HTA esenţială. AINS cresc retenţia de sare la hipertensivi, dar nu şi la indivizii/subiecţii normali. AINS care nu inhibă COX renale (exemplu: sulindac) sunt mai bine tolerate de pacientul hipertensiv. Cu toate acestea, încercările de tratament al HTA cu analogi de PG a oferit rezultate decepţionante, iar dieta hiposodată scade nesemnificativ valorile TA.

Calea lipooxigenazei

În leucocitele şi trombocitele activate *oxigenarea AA*, via enzimele 5- 12– şi 15-lipooxigenaza, transformă AA în metaboliţi biologic activi. Grupurile hidroperoxi se cuplează pe scheletul acidului gras la C5, C12 şi C15. După formarea acidului 5-hidroperoxieicosatrienoic (5-HPETE), aceeaşi enzimă (5-LO) catalizează formarea din 5-HPETE a intermediarului 5,6-epoxi, *leucotriena A4 (LTA4)* a cărei metabolizare duce la formarea leucotrienelor B4, C4, D4 şi E4. Formarea LTB4 necesită prezenţa

LTA4-hidrolazei, iar peptidele LTC4, D4 și E4 necesită LTC4-sintetaza. Au fost evidențiate, clonate în rinichi, 5-lipooxigenaza (5-LO) și LTA4. O cale alternativă pentru metabolismul AA 5-lipoxioxigenat este acțiunea secvențială a enzimei 15-LO cu formarea de intermediari epoxitetraenici, care formează derivați trihidroxi ai AA, *lipoxinele*. Acestea sunt LXA4, LXB4 și izomerul 7-cis, 11-trans-LXA4. 15-LO poate acționa și direct pe AA neoxigenat, generând 15-HPETE și 15-HETE.

Reacția 12-LO este reacția de oxigenare a AA, formând 12-HETE. 12-LO poate să genereze LX, printr-o reacție de triplă oxigenare din intermediari 5,15-hidroperoxi.

a. Surse renale și distribuția nefronică a produșilor lipooxigenazei

Produșii LO sunt eliberați din leucocitele infiltrative sau din celulele de origine monocito-macrofagică. Glomerulii pot genera 12– și 15-HETE. LTB4 a fost detectată în supernatantul glomerulilor normali, iar sinteza sa poate fi marcat diminuată prin depletizarea glomerulilor de macrofagele rezidente, de exemplu prin iradiere sau deficiență de acizi grași. Glomerulii supuși injuriei imune eliberează LTB4, iar generarea LTB4 este supresată de depleția de macrofage rezidente. Sinteza LT se datorează atât glomerulilor inflamați, cât și leucocitelor. Celulele glomerulare și mezangiale sintetizează și 12-HETE. LXA4 este generată de glomerulii cu afectare imună. Celulele mezangiale generează LXA4 doar când au LTA4 ca substrat, fiind o sursă potențială intraglomerulară de lipoxine în timpul reacțiilor inflamatorii. Tubii corticali produc 12-HETE, iar medulara produce 12– și 15-HETE.

b. Metabolismul renal al leucotrienelor

LTC4 este rapid convertită la LTD4 și LTE4 în glomeruli și papilă prin clivaj peptidic secvențial. Reacția este catalizată de dehidropeptidaza-I, prezentă în microzomi. N-acetilarea LTE4 duce la pierderea activității biologice. Metabolismul renal constă în conversia la 6-trans izomer (biologic inactiv) sau prin reducerea primară a dublei legături, cu formarea în celulele mezangiale de 5,12-HETE.

c. Receptorii renali și semnalizarea intracelulară pentru produșii lipooxigenazei

În glomeruli există situsuri specifice de fixare cu afinitate joasă pentru LTC4, situsuri care implică prezența intracelulară a unui situs citosolic legat de activitatea glutation transferazei. În celulele mezangiale se află receptori specifici LTD4; semnalizarea intracelulară pentru LTD4 implică hidroliza fosfatidilinozitol difosfatului activat de receptor, eliberarea de inozitol fosfați și creșterea concentrației intracelulare de calciu. Alte răspunsuri includ alcalinizarea intracelulară amilorid-sensibilă și mitogeneza.

Activitățile biologice ale produșilor LO în rinichi

Administrarea de LTC4 și de LTD4 are acțiune vasoconstrictoare. LTD4 exercită preferențial efecte constrictoare pe rezistența arteriolară postglomerulară și scade Kf și RFG (prin contracția receptor-mediată a celulelor mezangiale). LTB4, agent chemotactic și activator al leucocitelor, este lipsit de acțiune constrictoare a vaselor renale. LXA4 dilată arteriolele aferente fără să afecteze tonusul arteriolar eferent; răspunsul vasodilatator indus de LXA4 în arteriola aferentă este mediat de eliberarea secundară de produși COX.

a. Efecte asupra transportului de sare și apă

Efectul metaboliților AA pe calea LO asupra proceselor de transport din celula epitelială se datorează alterării hemodinamicii intrarenale.

b. Alte efecte

- inhibiția de către LTD4 a producției de GMPc – dependent de FNA;
- implicarea 12-HETE în modularea eliberării de renină prin feedback AGT II.

Implicarea produșilor LO în fiziopatologia renală

În nefrita cu complexe imune crește rata de generare a LTC4 și LTD4; orice tip de inflamație glomerulară crește eliberarea acestor eicosanoizi. Experimentele din nefrita cu Ac anti-MBG, mezangioliza antiantigen Thy l, nefrita Heymann, nefrita lupică imună au dovedit că antagonizarea LTD4, prin competiție pe receptori sau prin inhibiția sintezei, a dus la creșteri semnificative ale RFG. Mecanismul principal subiacent este restabilirea valorilor scăzute ale Kf glomerular, care este compromis în glomerulii afectați imun. Sinteza LTB4 – produsă în PMN și în macrofage – crește precoce în glomerulopatiile imune. Deși LTB4 este lipsită de acțiuni vasoconstrictoare, creșterea generării ei intrarenale în afectarea glomerulară precoce, amplifică reducerea dependentă de leucocite a ratelor de filtrare și de perfuzie glomerulară, probabil prin creșterea mobilizării sau activării PMN.

Produșii arahidonat 15-lipooxigenazei: acțiuni antiinflamatorii

După expunerea PMN la 15-S-HETE, acesta este rapid încorporat în fracțiunea fosfatidilinozitol a lipidelor membranare; ulterior poate genera mesageri intracelulari și eicosanoizi ca diacilglicerolul substituit cu 15-S-HETE și/sau LXA4, care pot in-

terfera capacitatea PMN de a participa la lanțul respirator și alte răspunsuri de activare asociate cu stimularea PMN în timpul reacțiilor imune. LXA4 și LXB4 administrate exogen exercită acțiuni antagonice pe chemotaxia indusă de LTB4 pe neutrofilele umane. Producția de 15-S-HETE este de 5 ori mai mare decât cea de LTB4 și crește în primele două săptămâni după leziunea glomerulară inițială. Generarea relativ crescută de 15-S-HETE se corelează cu nivelurile înalte, care au efect antagonist asupra acțiunilor LTB4. Sursa de 15-S-HETE produsă de glomerulii izolați este infiltratul macrofagic.

Metaboliții acidului arahidonic pe calea citocromului P 450

Rinichiul este una dintre cele mai bogate surse ale sistemului enzimatic microzomal *CYP450* NADPH-dependent. CYP450 constituie o superfamilie compusă din 10 familii de gene. *Metaboliții AA* implicați în reglarea balanței de Na^+ și apă sunt catalizați sub acțiunea CYP450, fie pe calea unui sistem enzimatic de epooxigenaze, care generează epoxizi 5,6-, 8,9-, 11,12– și 14,15-, ce pot fi hidrolizați la diolii respectivi, fie printr-un sistem de monooxigenaze care generează produși de oxigenare în poziția omega și omega-1. Activitatea enzimatică predominantă este localizată în tubul proximal și în ramul gros ascendent al ansei Henle. Epoxigenaza majoră din rinichi este membră a familiei CYP2C, iar omega sau omega-1-hidroxilarea este mediată prin enzime din familia CYP4A.

a. Stimuli pentru excreția metaboliților AA prin calea CYP450

Dieta hipersodată crește excreția renală a metaboliților CYP450 de AA și induce selectiv expresia izoformelor renale ale CYP450.

Terapia cu dehidrocorticosteron acetat după adrenalectomie, nefrectomie unilaterală, diabet experimental și sarcină alterează excreția metaboliților CYP450.

Clamparea arterei renale eliberează lipide care pot fi inhibate cu antagoniști de CYP450. Acest sistem enzimatic reprezintă o adaptare fiziologică pentru creșterea excreției de sodiu, prin modularea transportului epitelial și prin alterarea hemodinamicii. Metabolismul AA CYP450-dependent are un rol major în geneza HTA: metabolismul CYP450 este accentuat în rinichi la hipertensivi. Depleția CYP450 renal (prin tratament cu hemarginat) previne dezvoltarea HTA. Produșii de hidroxilare omega sau omega-1 a AA joacă un rol prohipertensiv, iar epoxizii CYP450-dependenți sunt antihipertensivi. Inhibiția CYP450 epoxigenazei renale microzomale induce HTA la șoarecele hrănit cu dietă hipersodată. 5,6-EET este vasodilatator și natriuretic prin inhibarea reabsorbției Na^+ în tubul colector.

Excreția urinară crescută de acizi dihidroxieicosatrienoici (DHET) – produși de degradare metabolică a 5,6-EET – este prezentă la femeile cu HTA indusă de sarcină.

Concluzia acceptată este că metaboliții CYP4SO ai AA au un rol central în reglarea tonusului vascular și în natriureză.

Acțiunile la nivel renal ale derivaților metabolici CYP450 ai AA

8,9-EET este vasoconstrictor renal moderat a cărui acțiune este mediată prin generarea secundară de produși COX. 8(S),9(R)-EET crește rezistența arteriolară aferentă, reducând fluxul plasmatic, diferența transcapilară și, consecutiv, RFG per nefron. Nu sunt modificări semnificative ale Kf. Administrarea de indometacin inversează efectele 8,9-EET: rezistența arteriolară scade, crește rata fluxului plasmatic glomerular, diferența netă de presiune hidrostatică transcapilară, cu creștere consecutivă a RFG per nefron. Efectul vasoconstrictor al 8,9-EET este COX-dependent. Acțiunea vasoconstrictoare a epoxizilor poate limita gradul de vasorelaxare după nefrectomie unilaterală, deoarece inhibiția metabolismului AA prin CYP450 după nefrectomie determină vasodilatație pe rinichiul restant și creșterea RFG. Acțiunea selectivă a EET pe rezistența vasculară preglomerulară, fără efect pe arteriola eferentă sau pe contractilitatea celulelor mezangiale, este similară celei observate în timpul autoreglării de răspuns la creșterea presiunii arteriale sistemice sau la expansiunea volumului intracelular. În contrast, 5,6-EET este produsul vasoactiv major al epoxigenazei produs în rinichi. Acțiunea vasodilatatoare a 5,6-EET este complet blocată de inhibiția COX. Produșii de oxidare omega și omega-1 ai AA au efecte vasculare dependente de endoteliul intact și de prezența COX.

Efectele metaboliților AA CYP450 asupra transportului

a. Tubul proximal

Metaboliții AA produși de fracțiunile microzomale ale cortexului renal via sistemul enzimatic CYP450 sunt majoritari la acest nivel. Tubul proximal este sediul major al activității enzimatice a CYP450 la nivelul rinichiului. 5,6-EET inhibă transportul Na^+ printr-un mecanism Ca^{2+} dependent. Producția de 5,6-EET CYP450 stimulată joacă un rol în natriureza indusă de AGT II. Tubii drepți proximali secretă PAH, dar îl metabolizează fără implicarea COX. Expunerea tubilor la PAH crește metabolismul CYP450 al AA. PGE_2 este secretată de tubul proximal via un transportor care este inhibat de PAH.

b. Ramul gros ascendent al ansei Henle

La acest nivel are loc convertirea AA, via CYP450, în metaboliți activi care inhibă Na^+/K^+-ATP-aza purificată. Formarea acestor metaboliți oxigenați ai arahidonatului de către celulele ramului gros ascendent este stimulată de doi hormoni peptidici, AVP și calcitonina. Acești compuși pot inhiba și sistemul de schimb $Na^+/K^+/2Cl^-$, având și un efect protector al celulelor din ramul gros ascendent al ansei Henle ca răspuns la hipoperfuzie, prin scăderea necesarului de energie al Na^+/K^+-ATP-azei.

c. Ductul colector

5,6-EET inhibă absorbția Na^+ și voltajul negativ transepitelial luminal, afectând transportul electrogenic al ionilor în ductul colector. Acest efect este cuplat cu creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+}, iar efectele 5,6-EET și ale Ca^{2+} pe transportul electrogenic al ionilor pot fi blocate de inhibitorii COX. Inhibiția transportului Na^+ de către 5,6-EET are loc în ductul colector: metaboliții AA CYP450 (împreună cu PGE_2 nativă) inhibă Na^+/K^+-ATP-aza și modulează activitatea canalelor ionice. Metabolismul secvențial al AA prin CYP450 și COX joacă un rol important în modificarea efectelor biologice ale PG (exemplu: hidroxilarea la C 19 a PGE_2 dă un ligand selectiv EP2 sau EP4, 19(R)-hidroxi-PGE_2, care stimulează selectiv permeabilitatea pentru apă în ductul colector. Metaboliții CYP450 ai AA au efect pe transportul apei și la nivelul epiteliului tubului distal. Unii din compușii EET și DHET inhibă fluxul osmotic de apă indus de AVP. Cel mai potent dintre cei 4 DHET este 14,15-DHET (la fel de potent ca PGE_2), dar, spre deosebire de PGE_2, acest compus are un efect minim pe voltajul transepitelial în ductul colector, deci nu pare să aibă nici un efect pe transportul Na^+. 14,15-DHET inhibă și fluxul osmotic de apă indus de AMPc în ductul colector.

Izoprostanii

Sunt *compuși PGF_2-like*, produși de un mecanism nonciclooxigenazic care implică *peroxidarea lipidică catalizată de radicalii liberi*. Producția lor este crescută în leziunile produse de radicalii liberi, fiind *mediatori* ai leziunii glomerulare induse de aceștia. Infuzia arterială intrarenală de 8-epi-PGF_2 reduce RFG și FPR crește rezistența pe aferentă comparativ cu eferenta, ceea ce reduce presiunea hidraulică transcapilară și RFG per nefron. Aceste modificări hemodinamice sunt abolite în prezența antagonistului de receptor T_XA_2, SQ 29548. Rezultate similare au fost obținute folosind un alt izoprostan, 8-izo-PGE_2.

Edemul renal

Generalități

Clasic, doi erau pilonii patogeniei edemului de cauză renală: proteinuria și hiperaldosteronismul. Proteinuria, ca unic mecanism, era considerată responsabilă de instalarea sindromului edematos atunci când era atât de importantă încât serinemia scădea sub 2,5 g% (exemplu: sindromul nefrotic pur – glomerulonefrita cu leziuni minime). Hiperaldosteronismul era cauzat de hiperreninemie; hiperreninemia apărea în glomerulonefrita difuză acută, deci... Această modalitate simplistă de a explica patogenia edemului renal aparține teoriilor din anii '70 și este adevărată – parțial – doar pentru hiposerinemie.

Glomerulonefrite acute (GNA)

În GNA, edemul rezultă din retenția primară de sodiu la nivel renal, determinată de scăderea RFG fără o creștere proporțională a excreției fracționale de sodiu; balanța sodată devine pozitivă. Scăderea RFG se datorează leziunilor glomerulare; nu se însoțește de o scădere proporțională a FPR, astfel că fracția de filtrare scade. Retenția de sodiu determină creșterea volumului extracelular, cu următoarele consecințe: creșterea volumului sanguin, HTA, debit cardiac normal sau crescut, activitatea reninei plasmatice și aldosteronul plasmatic normale sau scăzute. Radiografia pulmonară evidențiază congestie vasculară determinată mai mult de supraîncărcarea hidrosalină decât de fenomenele de insuficiență miocardică per se. Bolnavii sunt oligurici de obicei, și excreția fracțională a Na este scăzută. Secundar pierderilor proteice urinare și a hemodiluției poate apărea hipoalbuminemie, de obicei neimportantă pentru formarea edemelor. Nu toți bolnavii cu GNA au RFG scăzută; unii au RFG normală; aceasta se datorează efectului volumului extracelular crescut pe determinanții RFG: leziunile imune ale capilarelor glomerulare scad coeficientul de filtrare și, ca urmare, scade RFG, dar acest efect este contracarat de creșterea FPR datorită creșterii volumului extracelular; astfel, RFG nu se modifică.

IRA și IRC

În IRA apare o întrerupere bruscă a capacității rinichiului de a menține balanța hidrosalină; totuși, edemul nu reprezintă o trăsătură predominantă la debut și bolnavii sunt de obicei diagnosticați și

tratați când semnele bolii de bază sau ale uremiei predomină și edemele nu au avut timp să apară. La unii bolnavi, leziunile masive tisulare pot produce un sindrom determinat de creșterea difuză a permeabilității capilare și anasarcă.

În IRC de orice cauză, scăderea RFG se însoțește de creșterea excreției fracționale a Na, așa încât retenția de sodiu este minimă.

Sindromul nefrotic

Proteinuria și hipoalbuminemia pot reduce volumul sanguin efectiv, ceea ce stimulează diferiți factori neuroumorali (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, creșterea activității sistemului nervos simpatic, secreția de de hormon antidiuretic), ducând la retenție renală de sodiu și edeme. În același timp, sindromul nefrotic se poate asocia cu retenție primară de sodiu la nivel renal, ducând la creșterea volumului plasmatic, HTA și edeme.

Volumul plasmatic poate fi normal sau crescut în SN; la bolnavii cu leziuni minime și RFG normal apare însă hipovolemie; activitatea reninei plasmatice (ARP) și aldosteronul seric sunt crescute la cei cu hipovolemie și scăzute la cei cu hipervolemie; indiferent de modificările volumului plasmatic, în sindromul nefrotic volumul interstițial și Na total al organismului sunt crescute la cei cu edeme. Reabsorbția crescută a Na are loc la nivelul nefronului distal. Hipoalbuminemia din SN scade presiunea coloid osmotică din circulația postglomerulară a rinichiului, ceea ce determină scăderea reabsorbției proximale a sodiului. În final, excreția fracțională a Na este scăzută prin creșterea reabsorbției la nivel distal.

Prostaglandinele renale joacă un rol important în menținerea hemodinamicii renale în SN, întrucât administrarea de AINS la acești bolnavi poate produce reducerea severă a RFG cu IRA.

Pacienții cu SN cu volum plasmatic scăzut au nivele plasmatice crescute de peptid natriuretic atrial, care contribuie și el la menținerea unei balanțe sodate pozitive.

Edemele ușoare la nefrotici pot fi tratate numai prin restricție de sodiu în dietă. Edemele mai mari necesită tratament cu diuretice. Tiazidicele sunt de obicei ineficiente și agravează hiperlipemia. Diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanidă) sunt mult mai eficiente dacă hipoalbuminemia nu este severă; lipsa de răspuns la diuretice poate fi corectată prin administrare prealabilă de albumină umană desodată i.v. Asocierea de metolazonă cu furosemid este eficientă, dar K seric trebuie monitorizat pentru a preveni hipokaliemia; la bolnavii cu tendință la hipokaliemie se pot administra tiazidice în combinație cu diuretice care economisesc K (amilorid, triamteren, spironolactonă). Albumina umană desodată nu este indicată pentru a crește albuminemia; albumina administrată se elimină prin urină în circa 24 de ore.

Complicațiile sindromului edematos

Edeme periferice:
- celulită;
- tromboze venoase;
- tulburări ale acuității vizuale cauzate de edemului periorbital;
- dureri;
- dermatită de stază, ulcerații cutanate;
- edem scrotal, penian (eventual cu obstrucție urinară secundară);
- limitarea activității fizice;
- revărsate pleurale.

Ascita:
- scăderea absorbției intestinale;
- reflux esofagian;
- dispnee, ca urmare a reducerii excursiilor diafragmatice;
- hernii ombilicale, inghinale;
- peritonite bacteriene.

Tratamentul edemului

Măsuri generale, valabile în edeme de orice cauză

a) Tratamentul bolii de bază nu este posibil sau eficient în toate cazurile. Este prezentat în capitolele care tratează bolile de bază.

b) Repausul la pat este urmat de creșterea volumului sanguin datorită diminuării celui din venele periferice; aceasta duce la creșterea debitului cardiac cu creșterea perfuziei renale și a excreției renale de sodiu; în plus, repausul la pat se asociază cu reducerea nivelelor plasmatice ale hormonului antidiuretic și aldosteronului, ceea ce facilitează creșterea excreției de apă și sodiu.

c) Restricția de sare în dietă

Cu excepția IRC, în majoritatea stărilor edematoase excreția urinară a sodiului este scăzută (frecvent sub 10 mEq/zi). Pentru a crea o balanță sodată negativă ar fi necesară o restricție severă de sare în dietă, practic greu de realizat (un aport ‹ 20 mEq/zi). De aceea, restricția de sare este mai importantă în prevenirea accentuării edemelor decât în resorbția celor deja prezente. Restricția de sare permite reducerea dozei zilnice de diuretice, deci a riscului de toxicitate a diureticelor.

d) Administrarea de diuretice poate fi singura măsură terapeutică la bolnavii cu edeme mici. Se pot folosi fie diuretice cu acțiune la nivelul nefronului distal (tiazide, hidroclorotiazidă, clortalidonă, metolazonă), fie diuretice de ansă (furosemid,

acid etacrinic, bumetanidă), fie diuretice care economisesc potasiu (spironolactonă, amilorid, triamteren). Diureticele care economisesc potasiu trebuie evitate la cei cu insuficiență renală, ca și administrarea de suplimente de potasiu.

Deoarece retenția de sodiu care duce la formarea edemelor poate reflecta în unele cazuri răspunsul normal al rinichiului la modificările fiziopatologice, terapia cu diuretice poate fi privită ca o întrerupere farmacologică a unui mecanism compensator; acest lucru contribuie la apariția efectelor toxice ale diureticelor, precum și la lipsa de răspuns la terapia cu diuretice. Lipsa de răspuns la diuretice poate apărea dintr-o varietate de cauze (tratament ineficient al bolii de bază, proastă absorbție cauzată de edemul intestinal, dozaj incorect). Cel mai frecvent este însă vorba de depleție de volum cu scăderea RFG și creșterea reabsorbției Na proximal de locurile de acțiune ale diureticelor. Nivelul sanguin crescut al ADH și/sau al aldosteronului pot contribui la creșterea reabsorbției tubulare de Na și apă.

La bolnavii cu proteinurie, legarea diureticului de proteine în fluidul tubular interferă cu acțiunea sa la nivel tubular și sunt necesare doze mult mai mari. Administrarea în PEV continuă a unui diuretic de ansă are eficiență mult mai mare la bolnavii cu insuficiență renală cronică decât aceeași doză administrată în mai multe prize.

Măsuri specifice

a) Pleurocenteza și paracenteza

Pleurocenteza este indicată când revărsatul pleural este în cantitate mare și compromite funcția respiratorie. Paracenteza este mult mai eficientă în îndepărtarea ascitei decât diureticele; efectuarea ei fără refacerea concomitentă a volumului plasmatic se însoțește de scăderea volumului intravascular, cu apariția insuficienței renale și/sau a hiponatremiei.

b) Administrarea în PEV de albumină umană desodată este lipsită de eficiență, întrucât întreaga cantitate de albumină se elimină urinar într-un interval de 24 ore.

c) Imersia în apă a întregului corp timp de 4-5 ore se însoțește de creșterea volumului sanguin prin redistribuția sângelui din periferie în venele mari ale toracelui, cu creșterea secundară a natriurezei. Deși efectul este impresionant, el este tranzitoriu.

Diureticele

Definiție

Diureticele sunt acele medicamente care cresc eliminarea urinară de Na^+ și apă, având ca efect creșterea diurezei. Sunt considerate diuretice doar medicamentele care acționează la nivelul rinichiului, nu și cele care au acțiune de creștere a diurezei prin alte mecanisme. Digitala crește diureza atât prin creșterea debitului cardiac, cât și prin acțiune diuretică renală (asemănare a formulei chimice cu cea a spironolactonei).

Clasificare

În funcție de structură și mecanism de acțiune, se clasifică în:

- xantinice;
- mercuriale;
- inhibitori ai anhidrazei carbonice;
- tiazidice;
- diuretice de ansă;
- diuretice osmotice;
- diuretice care economisesc potasiul.

Sediul acțiunii

La nivelul **tubului proximal** își exercită efectul:

- diureticele osmotice;
- xantinicele;
- inhibitorii anhidrazei carbonice.

Active la nivelul **ansei Henle**:

- diureticele de ansă;
- tiazidicele (care sunt active și la nivelul TCD);
- mercurialele.

Cu acțiune la nivelul **tubului distal**:

- diureticele care economisesc potasiul.

Indicații terapeutice

În funcție de intensitatea efectului dorit sunt utilizate în terapie unică sau în asociere, pentru tratarea afecțiunilor care implică dereglări în distribuția fluidelor organismului (edeme, HTA). O a doua utilizare, derivată din acțiunea diuretică, este aceea de reducere a toxicității unor substanțe ingerate sau administrate. Administrarea de manitol este dovedită a reduce toxicitatea renală a cisplatinului; alcalinizarea urinei prin administrare de acetazolamidă crește eliminarea salicilaților.

Efecte adverse

Administrarea îndelungată a mercurialelor sau a inhibitorilor anhidrazei carbonice duce la diminuarea până la dispariție a efectului acestora, ceea ce le limitează utilizarea (agenți cu efect autolimitat).

Hipokaliemia este unul dintre cele mai importante efecte adverse ale majorității diureticelor; alte modificări produse de administrarea agenților diuretici sunt cuprinse în tabelul următor:

Tabelul XVII

Diuretic	Hiperglicemie	Hiperuricemie	Hipokaliemie	Ototoxicitate	Excreţia calciului
tiazidice	+	+	+	-	<
acid etacrinic	+	+	+	+	>
furosemid	+	+	+	+	>
bumetanidă	+	+	+	+	>
mercuriale	-	-	-	-	-
acetazolamidă	-	-	+	-	-
indapamidă	+	+	+	-	<

Inhibitorii anhidrazei carbonice (IAC)

Primul IAC folosit în practica medicală a fost sulfanilamida. Astăzi, IAC – acetazolamida fiind cap de serie – sunt folosite numai pentru studiul mecanismelor de transport renal şi în glaucom.

Efecte ale acetazolamidei

– diureză alcalină brutală (Na^+, K^+, HCO_3^- cresc; pH, NH_4 scad);
– blochează deshidratarea catalitică a acidului carbonic luminal;
– scad producţia intracelulară prin contra-transport de sodiu a H^+;
– scad ieşirea peritubulară a HCO_3^-.

Deşi acţionează pe TCP, răspunsul natriuretic e slab, deoarece:

– dezvoltă acidoză metabolică sistemică, ceea ce le reduce acţiunea;
– un grad de reabsorbţie a HCO_3^- persistă şi după blocarea AC;
– există HCO_3^- nereabsorbit la schimb cu Na^+ (care ia cu el Cl^-);
– HCO_3^- este blocat în TCP, dar poate fi reabsorbit distal.

Indicaţii

– cure scurte în intoxicaţii cu salicilaţi, fenobarbital;
– cure scurte în hiperuricemie, hipercistinurie;
– în alcaloza cronică indusă de DA, la insuficienţii respiratori cronici;
– reducerea presiunii intraoculare, scăzând transportul HCO_3^- şi Na^+ prin procesele ciliare;
– stimularea respiraţiei – IAC sunt recomandate în răul de înălţime şi în *sleep apnea*;
– reduc formarea LCR – în hidrocefalia refractară;
– CPC compensat – dau hiperventilaţie şi la subiectul normal;
– reduc formarea endolimfei – în sindrom Menière;
– paradoxal – IAC în paralizia periodică hiperkaliemică.

Reacţii adverse:

– parestezii, maleză, tulburări gastrointestinale, scăderea libidoului; aceste reacţii adverse scad/dispar la întreruperea tratamentului şi administrarea $NaHCO_3$;
– precipită encefalopatia portală (NH_4, acidoza hipokaliemică);
– osteomalacie în cazul administrării concomitente cu fenitoin, fenobarbital;
– teratogeneză;
– acidoză metabolică severă la vârstnici şi diabetici;
– cristalurie crescută, colici renale;
– discrazii sanguine (anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie);
– hirsutism, accentuare schizoidie, litiază, impotenţă – în administrări prelungite.

Forme de prezentare

– tablete a câte 250 mg;
– capsule a câte 500 mg;
– flacoane a câte 500 mg pudră pentru preparare instantanee.

Preparate

EDEREN – Diamox, Glaucomide, Diuriwas, Glaupax.

Administrare

– efect scăzut la administrare concomitentă de NH_4Cl;
– scad acţiunea şi eliminarea unor substanţe ce necesită un pH acid;
– terapia concomitentă cu $NaHCO_3$ produce litiază;
– autolimitarea acţiunii se datorează acidozei metabolice sistemice;
– creşte toxicitatea salicilaţilor;
– pot decompensa o IRC medie;
– beneficiu în alcaloza metabolică însoţită sau nu de clorhidroree congenitală; 250–375 mg pe zi, la două zile; 5 mg/kgc/zi (maximum 30 mg), până la maximum 1000 mg/zi, în trei doze, în glaucom); peak la 2 h, T1/2 = 3-6 h; efectul apare la 60-90 de minute şi dispare la 8-12 h;

– 500 mg i.v. în scop diagnostic pentru sindrom Menière;
– i.v. în stările epileptice neconvulsive: petit mal catamenial.

Metazolamida – similară Acetazolamidei, cu acțiune de 8-10 h și efect diuretic redus.

Diuretice osmotice (OSM)

Sunt substanțe administrabile intravenos care se distribuie extracelular, sunt filtrate liber glomerular și neresorbite tubular. Soluții hipertone, acționează prin atragerea apei din eritrocite, celule cerebrale, alte celule; aceasta produce diluarea sângelui, cu hiponatremie, hipocloremie și hipocarbonatemie (acidoză de expansiune). În celule se vor concentra K^+, H^+; ulterior, H iese din celule și poate accentua acidoza. Aceste efecte sunt compensate de rinichi, care elimină în cantitate crescută H^+ și K^+. În administrare prelungită pot determina deshidratare hipernatremică (dacă nu se ingeră sau se administrează apă) deoarece procesul de concentrare urinară este inhibat.

Ureea

NH_2-CO-NH_2; G = 60,06; incoloră, transparentă, higroscopică, inodoră sau aproape inodoră, cristale prismatice. Solubilitate 1/1-1,5 cu apa și alcoolul fierbinte, 1/10–12 cu alcoolul. Incompatibilitate cu acidul nitric, cu alcaline, cu formaldehida; soluția apoasă hidrolizează, în caz de păstrare eliberând amoniac și CO_2.

a. Reacții adverse

– soluția apoasă izoosmotică hemolizează hematiile în 45 de minute;
– per os produce iritație gastrică, greață, vărsături;
– administrată i.v.: cefalee, greață, vărsări, confuzie, ușoară hipotensiune; administrarea rapidă dă hemoliză; extravazarea produce flebită chimică, necroză.

Absorbția gastrointestinală este foarte bună; difuzează în toate țesuturile și lichidele organismului, traversează bariera placentară; se elimină neschimbată prin urină. Utilizarea sa aparține istoriei medicinii – ca diuretic osmotic i.v. în glaucom acut, hipertensiune intracraniană, pentru a menține diureza postchirurgical – „pentru a permite sulfamidelor să traverseze bariera hematoencefalică în meningite". Menționarea sa aici este făcută și pentru a aminti inutilitatea administrării altor diuretice osmotice la un bolnav cu uremie importantă.

b. Administrare

– soluție 30% în glucoză 5-10% 4 ml/min. – 1-1,5 g/kg/zi , nu >120 g/zi;
– soluție 40-50% intraamniotic, pentru declanșarea travaliului;
– cremă 10% în ihtioză, boli hipercheratozice ale pielii (Alphaderm);
– soluție sterilă în containere bine închise, Aquacarte, Basodexan.

Isosorbid

$C_6H_{10}O_4$; soluție 70-80%, culoare gălbuie, protejată de lumină. Mai puțin iritant decât ureea, anticipează apariția manitolului. Rapid absorbit digestiv, se administrează oral, deși este rău tolerat. 1-3 g/kg, efect la 30 de minute, care dispare în 5-6 h. Unică indicație – glaucom.

Manitol

$C_6H_{14}O_6$; izomer al sorbitolului; pudră cristalină, albă, dulce, solubilă în apă 1/6, izoosmotică cu serul la 5,07 g%. Soluția are pH-ul 4,5-7,0; cristalele din soluție dispar prin încălzire (apar cristale la concentrație > 25% când se folosesc pungi de plastic).

Nu se administrează concomitent cu sângele; nu se adaugă soluțiilor de NaCl sau KCl.

a. Reacții adverse

– hipervolemie și acidoză la doze mari;
– deshidratare cu exacerbarea tulburărilor SNC;
– diaree în administrare orală;
– IRA la doze mari (?);
– flebită la administrare incorectă i.v;
– soluția 20% are 1099 mOsm/1; simptomele hiperosmolarității – sete, tahicardie, hipotensiune, hipertermie, convulsii, comă – apar la > 320 mOsm/l, cu exitus la > 350 mOsm/l;
– se evită folosirea manitolului în pregătirea pentru colonoscopie, chirurgie colonică – dă concentrații explozive intracolonice de H^+; tratamentul cu Tetraciclină + Metronidazol reduce acest risc;
– intoxicația răspunde mai bine la hemodializă decât la dializă peritoneală.

b. Contraindicații

– EPA;
– hemoragii cerebrale (cu excepția craniotomiei);
– IRA cu flux sanguin redus (intoxicație cu apă prin expansiunea extracelulară).

c. Indicații

– producerea diurezei osmotice (inclusiv în IC refractară);
– IRA – pentru creșterea fluxului urinar (reacții fals pozitive pentru etilen glicol); efect la 1-3 h; doza de 200 mg/kg din sol. 25% (circa 50 ml) administrată timp de 3-5 minute va da o diureză de cel puțin 50 ml/h în următoarele 3 h; în caz de răspuns se vor administra maximum 200 g/24 h;

- reducerea presiunii intracraniene şi intraoculare (efect la 15 minute), deşi nu depăşeşte bariera hematoencefalică; 0,5 g/kg timp de 15 minute, cu posibilă repetare după 4-6 h;
- instilaţii vezicale – sol. 5%;
- prevenirea IRA în chirurgie cardiovasculară, în *crush sindrom* (alcalinizare concomitentă);
- prevenirea IRA în intoxicaţii cu aspirină, barbiturice, UIV;
- coma hepatică – scade edemul cerbral, reduce icterul;
- diminuează sindromul de dezechilibru dialitic;
- reducerea toxicităţii cisplatinului.

d. Administrare
- se absoarbe puţin la administrare orală; este total metabolizat hepatic până la CO_2;
- se distribuie extracelular în circa 3 h de la administrarea i.v.; se elimină 83% renal, după 24 h;
- sol. > 18% sunt suprasaturate şi cristalizează, motiv pentru care vor fi administrate cu perfuzoare cu filtru şi prealabilă încălzire.

Forme – soluţie 10-20%, pungi a 250-500 ml; seringi dispozabile a 50 ml.

Diuretice de ansă (DA)

Acţiune la nivelul *ramurii ascendente a ansei Henle*; este vorba de schimbul Na^+K^+/Cl^-, care se face cu ajutorul Na^+-K^+-ATP-azei din membrana peritubulară şi care menţine o concentraţie intracelulară joasă de Na.

Sunt descrise două clase de diuretice de ansă:
- furosemid, bumetanidă, piretanidă – inhibiţie rapidă a transportului de sare;
- acid etacrinic, indacrinona, acid tienilic – inhibiţie lentă, incompletă, reversibilă.

Unele au efect „slab" şi pe TCP; slab IAC; unele seamănă cu tiazidele.

Efect esenţial:
- inhibă reabsorbţia NaCl în TCP;
- cresc calciuria cu › 30% prin două mecanisme:
- scad potenţialul transepitelial lumen-pozitiv;
- stimulează AMPc cu reabsorbţie ‹ Ca;
- cresc magneziuria cu › 60% (inhibă reabsorbţia pasivă voltaj-dependentă);
- uricozurie abruptă de scurtă durată; ulterior poate creşte reabsorbţia distală; unele DA au efect şi distal, pe reabsorbţie – diureticele uricozurice;
- nu scad FG sau fluxul sanguin renal, dar produc redistribuire sanguină de la nefronii profunzi spre cei superficiali (acţiune pe PG, AGT II);
- în deshidratare se reabsoarbe NaCl în porţiunea subţire a AH, ceea ce produce un efect „lumen diluat/interstiţiu concentrat". DA vor inhiba această reabsorbţie, ceea ce produce poliurie (când există hiperhidratare, excreţia apei libere este în exces).

Există peste 100 DA.

Furosemid – $C_{12}H_{11}C_1N_2O_5S$

Pudră albă insolubilă în apă; soluţia precipită cu dobutamina, gentamicina, netilmicina. A se feri de lumină.

a. Efecte adverse
- diselectrolitemii la doze mari (pierderi de Na, K, Cl cu alcaloză); hipovolemie;
- surditate la administrare concomitentă de ototoxice;
- hiperglicemie şi glicozurie, dar mai puţin decât tiazidicele;
- hiperuricemie, cu precipitarea unor atacuri de gută;
- hipercalciurie – litogeneză mai ales la nou-născuţi.

b. Absorbţie
- bună la 60-70% din cazuri;
- redusă la 40% din cazuri în IRC;
- T 1/2 = 1 h şi 1/2, eliminat predominant renal, aproape nemodificat;
- traversează placenta şi trece în lapte;
- probenecidul îi creşte concentraţia serică;
- administrarea concomitentă de AINS îi reduce efectul;
- dieta hiposodată îi reduce efectul.

c. Administrare

– efect la 5 minute i.v. şi la 30 de minute oral; durata ‹ 6 h oral, ‹ 2 h i.v.;
- inhibă reabsorbţia electroliţilor în ramul ascendent al AH, ca şi în tubul distal; pare a avea efect şi asupra TCP;
- efect dependent de doză (nu ca la tiazidice), utilizat în doze de la 20 mg la 2000 mg.

d. Forme de prezentare

Aluzine cp. a 20, 40 şi 500 mg;
Diumide-K: furosemid 40 + KCl 600 mg;
Frumil: furosemid 40 + amilorid 5 mg;
Frusene: furosemid 40 + triamteren 50 mg;
Lasikal: furosemid 20 + KCl 750 mg;
Lasilactone: furosemid 20 + spironolactonă 50 mg;
Min-I-Jet Frusemide Injection 10 mg/ml, seringi de 4, 8, 10, 12, 25, 50 ml.

Bumetanida

Mai puternic decât furosemidul; metabolizat mai mult, deci mai puţin ototoxic în IRC; la doze mari dă dureri musculare.

1 mg bumetanidă = 40 mg furosemid

Forme de prezentare

Burinex cp. a 1 mg și 5 mg;

Burinex-K: 0,5 + 750 KCl.

Acid etacrinic

Cel mai ototoxic dintre DA (nu se administrează în IRC). Același profil ca furosemidul.

Efecte secundare

Caracteristic – diaree profuză.

Administrare

50–400 mg/zi per os sau i.v.

Forme – Edecrin cp. 50 mg și fiole a 50 mg.

Diureticele tiazidice (T)

Loc de acțiune – ansa Henle (ram ascendent), unde blochează reabsorbția cuplată Na^+/Cl^-;

– slab inhibitoare ale AC;

– la doze mari, cresc excreția Na^+ și HCO_3^- prin mecanism proximal;

– inhibă reabsorbția NaCl și a apei din tubii colectori medulari;

– nu lezează mecanismele de concentrare a urinei;

– cresc excreția NaCl cu lezarea diluției; la bolnavii care au capacitatea de concentrare intactă se poate produce hiponatremie;

– reduc excreția de Ca prin:

  – reducerea absorbției Na cu creșterea absorbției Ca; blocarea intrării NaCl luminal poate reduce suficient concentrația Na, astfel încât se produc modificări ale schimbului bazolateral Na^+/Cl^-;

  – mecanism PTH-independent, ca răspuns la scăderea volumului extracelular (hipocalciuria este scăzută la cei cu dietă hiposodată, prezervată la cei cu hipoparatiroidism);

– cresc magneziuria;

– reduc clearance-ul uratului secundar depleției volumului extracelular cu creșterea reabsorbției uratului.

Absorbție

– rapidă intestinală;

– eliminare predominant renală;

– ineficiente la o creatininemie > 4mg%.

Indicații

– terapia de elecție a HTA cu funcție renală normală.

Efecte adverse

– hipokaliemie uneori gravă; hipomagneziemie. Ambele sunt periculoase la cardiacii digitalizați și la cirotici;

– hiponatremie;

– alcaloză hipocloremică;

– azotemie tranzitorie la cei cu funcție renală lezată;

– cresc uricemia (contraindicate în gută);

– deteriorează toleranța la glucide;

– cresc colesterolul;

– ocazional reacții alergice, nefrită interstițială, impotență la hipertensivi, pancreatită, AHAI, purpură trombocitopenică și netrombocitopenică, granulocitoză, fotosensibilitate, icter colestatic.

Clorotiazida

a. Precauții:

– crește riscul encefalopatiei la cirotici;

– poate agrava o disfuncție renală;

– acutizează LES;

– crește toxicitatea tonicardiacelor;

– accentuează efectul antihipertensiv al altor medicamente;

– scade răspunsul la amine presoare;

– nu se recomandă administrarea concomitentă cu litiu deoarece crește litemia;

– interferă cu dozarea PBI, care este crescută fără ca bolnavul să fie hipertiroidian;

– inhibă lactația;

– combinat cu propranololul crește mult colesterolul;

– interferă cu dozarea de 17-hidroxicetosteroizi;

– efect paradoxal antidiuretic la pacienții cu diabet insipid;

– reduce rezistența periferică.

b. Absorbție

– incompletă și variabilă; Tl/2 = 45-120 minute; efect maxim la 12 ore; răspuns la 2 ore după ingestie;

– în HTA are efect după minimum 4 săptămâni.

c. Administrare

Doza:

– 0,5-1 g x 2/zi; se poate administra de 2 ori pe săptămână oral;

– 0,5-1 g i.v. de 1-2 ori pe zi.

Se poate adăuga KCl, dar nu pe termen lung. Poate fi asociat cu antialdosteronice. Diverse combinații cu metildopa, rezerpină.

Hidroclorotiazida - $C_7H_8C_1N_3O_4S_2$

Are aceleași efecte ca și clorotiazida.

Doza este de 50-200 mg/zi, administrare obișnuită de 2 ori pe săptămână.

Forma de administrare acceptată în țările anglosaxone este combinația cu amilorid 10/1 (Coamilorid care este același lucru cu Moduretic, Hypertane = 50 mgHC+5 mg amilorid).

Alte forme: Esidrex + K (25 mg sau 50 mg); Nefrix cp. a 25 mg.

Hidroflumetiazida

Efect în 24 ore.

Forme: Aldactide (H 25 mg + spironolactonă 25 mg); Hydrenox = H 50 mg.

Indapamida

Efect la 36 ore; IAC minor.

Forme: Fludex cp. a 2,5 mg; doza pe zi este de 2,5-5 mg; Natrilix.

Mefrusid

Forme: Mefrusal cp. a 25 mg și 50 mg; identic cu Nefrix; Baycaron.

Metolazona

Efect în 24 ore.

Nu scade RFG și poate fi administrată până la un clearance creatinină de 10 ml/min.

De încercat la: cei care nu răspund la Nefrix; în IRC.

Forme: Metenix Hoechst 5mg/cp.

Politiazida

Efect în 48 ore în doză mică.

Forme: Renese cp. a 1 mg; Nephril.

Chinetazona

Forme: Hidromox identic cu Nefrix; Aquamox.

Acid tienilic

Este deosebit de Nefrix prin faptul că scade uricemia, fiind uricozuric. Incriminat în etiologia insuficienței hepatice acute, motiv pentru care este interzis în anumite țări.

Forme: Selcryn cp. a 250 mg = 50 mg Nefrix; Diflurex.

Xipamida

Are absorbție foarte bună.

Forme: Diurexan cp. a 20 mg.

Clortalidona

Efect după 48 ore.

Se poate administra în IRC până la un clearance creatinină = 10 ml/min.

Forme: Hygroton + K cp. a 50 mg sau 100 mg.

Alte tiazidice

Ciclopentiazida (Navidrex),
Ciclotiazida (Anhydron, Fluidil),
Epitiazida (Thiaver),
Clorexolona (Nefrolan),
Butiazida (Saltucin),
Bentiazida (Dytide),
Bendrufluazida (Aprinox, Urizide, Naturetin).

Diureticele care economisesc kaliu (DEK)

DEK au acțiune pe porțiunea distală a nefronului și se clasifică astfel:

- cele care nu interferă cu receptorii aldosteronului (amilorid, triamteren);
- antagoniști competitivi ai aldosteronului (spironolactona).

Acțiune

- pe ultima porțiune a tubului distal;
- pe ducturi colectoare corticale.

Inhibă captarea luminală a Na; scăderea concentrației intracelulare de Na determină scăderea activității Na^+-K^+-ATP-azei bazolaterale, ceea ce reduce și concentrația intracelulară de K, deci posibilitatea de secreție a K. Scade potențialul electronegativ transepitelial, reducând gradientele electrochimice pentru secreția de K și H. Produce natriureză modestă.

Acțiune esențială - economisesc K, fapt mai evident în condiții de hiperaldosteronism. Amiloridul și triamterenul reduc calciuria și magneziuria.

1. Spironolactona - $C_{24}H_{32}O_4S$

a. Efecte adverse:

- tulburări digestive;
- ginecomastie, hirsutism, îngroșarea vocii, dismenoree (prin reducerea activității 17-hidroxilazei), impotență, scăderea libidoului (acțiune antiandrogenică pe celulele țintă);
- efect teratogen;
- creșteri tranzitorii ale valorilor ureei;
- hiponatremie și hiperkalemie.

Nu se administrează în hiperkalemie, în IRC, în orice afecțiune care produce oligurie; nu se asociază cu alt DEK, nu necesită supliment de K (este contraindicat). Precauție în DZ, deoarece hiperkalemia se instalează mai rapid. Nu se recomandă în timpul lactației. Excreția urinară de spironolactonă scade cu 30%, în cazul administrării concomitente de aspirină.

b. Absorbția digestivă este foarte bună.

Canrenoat de K - un metabolit activ - are T 1/2 = 10-35 ore; traversează placenta și este eliminată prin lapte. Steroid cu structură asemănătoare aldosteronului, își începe efectul la 10-20 ore de la administrare și devine eficient după 2-3 zile de la administrare, iar la întrerupere efectul persistă încă 2-3 zile.

c. Administrare

Se începe cu 100 mg/zi = 3 mg/kg (unii încep cu 400 mg/zi, dar numai în hiperaldosteronismul

primar; 100-400 mg preoperator pentru hiperaldosteronism). Poate fi recomandat bolnavilor renali, dar numai la un clearance creatinină ›50 ml/min.

Forme - există sub formă de cp. a 25, 50 și 100 mg și sub diverse combinații cu diuretice de ansă, tiazidice. Nu există spironolactonă injectabilă, ci Canrenoat de potasiu 20 mg/ml, fiole a 10 ml, forma solubilă pentru administrarea parenterală a canrenonei.

2. Amilorid

Absorbție ‹ 50 %.

T 1/2 = 6-9 ore.

Este excretat renal nemodificat. Efectul apare la 2 ore după ingestie și durează 24 ore.

Doza zilnică este de 5-10 mg, maximum 20 mg.

Forme: Arumil, Midamor, Modamide, Pandiuren, Nirulid.

3. Triamteren

Producător de nefrolitiază, crește acidul uric și produce discrazii sanguine.

În combinație cu AINS poate produce IRA. Absorbție 50-60%. T 1/2 = 2 ore. Efect 7-9 ore.

Ca unic diuretic - ideal 100 mg dimineața și la prânz; nu se depășește doza de 300 mg/zi. Se găsește sub formă de cp. a 50 mg.

Forme: Dytac, Diesse, Triamteril.

Triamterenul și amiloridul nu necesită suplimentare de K și își instalează efectul după câteva zile de administrare. Se dau de regulă, în combinație cu TIA sau DIA.

Mercuriale (MER)

Aparțin istoriei medicinii datorită multiplelor efecte secundare: stomatită, tulburări gastro-intestinale, vertij, rash, discrazii sanguine, deshidratare, uremie, alcaloză hipocloremică. Administrarea i.v. este urmată uneori de hipotensiune arterială, aritmii, moarte subită. Folosite inițial i.v., combinate cu teofilină, administrarea unei doze test. Sunt contraindicate în IRC, fiind nefrotoxice. Forme: Salygran-Sterling, Uragan; Mercurofilină fiole a 500 mg Hg + Teo; Meretoxilină Procaină pentru administrare i.m. (provoacă iritație locală mai redusă).

Xantinele

Au fost folosite ca diuretice anterior tiazidicelor. Acționează identic cofeinei (inhibarea fosfodiesterazei); teofilina are efect diuretic mai puternic decât al cofeinei. Supradozajul de teofilină poate produce rabdomioliză. Absorbție digestivă foarte bună, dar cu efect scurt (2-3 ore; 4-12 ore în cazul preparatelor retard). Efect benefic în colica renală, unde durerea dispare la › 80% din bolnavi.

Factori determinanți ai circulației renale

A. Mecanisme celulare care reglează rezistența vasculară renală

Factorii determinanți ai FPR, RFG și ai ratei de reabsorbție capilară peritubulară sunt reglați de factori care controlează musculatura netedă și reactivitatea celulelor contractile mezangiale. Factorul principal este creșterea activității Ca^{2+} intracelular. Stimulii contractili cresc Ca^{2+} intracelular prin deschiderea canalelor sarcolemale de Ca sau/și prin eliberarea Ca din stocurile intracelulare. Există două tipuri de canale de Ca^{2+}: voltaj-dependente (activate de depolarizarea membranei) și receptor-dependente (activate de cuplarea de ligand-receptor). Creșterea Ca^{2+} citosolic activează calmodulina care activează miozina, permițând interacțiunea actină-miozină. Microvascularizația postglomerulară este mai puțin dependentă de Ca^{2+} decât cea preglomerulară (blocantele de Ca produc vasodilatație în segmentele preglomerulare și au mică influență asupra celor postglomerulare).

Celulele mezangiale sunt celule musculare netede modificate; numeroși stimuli modifică Ca^{2+} citosolic, așa încât aceste celule pot regla hemodinamica intraglomerulară prin modificarea fluxului sanguin și a suprafeței efective de filtrare.

B. Influențe intrinseci asupra vascularizației renale

I. Autoreglarea circulației

Este mediată de modificări ale tonusului musculaturii netede a arteriolei aferente (AA) - sediul major al autoreglării este preglomerular. Există 2 ipoteze care încearcă să explice mecanismul autoreglării renale:

- macula densa: creșterea fluxului prin tubii distali duce la vasoconstricția AA și invers;
- ipoteza miogenică se bazează pe premiza că arteriolele preglomerulare pot detecta modificări de tensiune în pereții vasculari și răspund

la aceste modificări prin ajustări ale tonusului. Creşterea tensiunii în perete, ca răspuns pasiv la o creştere a presiunii arteriale, stimulează un lanţ de evenimente cu efect final de contracţie a musculaturii vasculare netede. Sediu: arterele interlobare şi AA.

2. Mecanismul de feedback tubuloglomerular (FTG)

FTG este important în reglarea RFG şi a balanţei Na/volum extracelular. Modificări în compoziţia hidrosalină a fluidului din tubul distal sunt detectate la nivelul maculei densa, care trimite stimulul către AA cu modificarea ulterioară a fracţiei filtrate. Creşterea osmolarităţii fluidului tubular creşte Ca^{2+} citosolic în celulele maculei densa, antrenând eliberarea unui factor vasoconstrictor din aceste celule.

Mediatorii FTG sunt componente purinergice (adenozină sau adenozin trifosfat- ATP) şi mai mulţi eicosanoizi; aceştia produc vasoconstricţia AA, prin deschiderea canalelor calcice voltaj-dependente.

Senzitivitatea FTG este modulată de mai mulţi factori:

– scade în timpul expansiunii de volum extracelular şi invers;
– evoluţie paralelă cu AGT II;
– este influenţată de modificări ale presiunii hidrostatice sau oncotice interstiţiale.

3. Sistemul renină-angiotensină (RA)

Renina este sintetizată în celulele epitelioide ale AA.

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) se găseşte în plămâni, rinichi; locul major este reprezentat de suprafaţa luminală a celulelor endoteliale ale AA, AE şi capilarelor glomerulare şi în marginea în perie a tubilor distali. Angiotensina II se poate forma extrarenal sau renal; la nivel renal se converteşte în AGT II circa 20% din A I; nivelele renale de AGT II sunt mult mai mari decât cele plasmatice.

Acţiunile AGT II asupra circulaţiei renale:

a. constricţia arteriolei aferente şi arterelor preglomerulare:
– necesită influx de Ca prin canalele calcice voltaj-dependente;
– acţiune contracarată prin prostaglandine;

b. reducerea Kf şi contracţie celulară mezangială:
– prin stimularea influxului de calciu şi mobilizarea calciului din depozite;

c. creşterea senzitivităţii mecanismului de feed-back glomerulotubular:
– prin creşterea reactivităţii AA la semnalele maculei densa;

d. constricţia AE:
– nu este influenţată de blocante ale canalelor de calciu;
– depinde de mobilizarea calciului din depozitele intracelulare;
– nu e influenţată semnificativ de prostaglandine;

e. reducerea fluxului sanguin în medulară:
– poate apărea independent de evenimentele din medulară.

Pe lângă efectul vascular renal, AGT II stimulează eliberarea de aldosteron, creşte rata de reabsorbţie tubulară proximală, stimulează setea, creşte activitatea nervoasă simpatică. Efectele vasoconstrictoare renale ale AGT II duc la scăderea FPR şi în mai mică măsură a RFG, rezultând o creştere a fracţiei de filtrare. Angiotensina II creşte rezistenţa arteriolară pre şi postglomerulară; efectul preglomerular al AGT II se datorează atât acţiunii directe, cât şi efectelor indirecte determinate de creşterea FTG. Antagoniştii receptorilor AGT II şi IEC blochează efectele AGT II endogene.

În afecţiunile asociate cu activitate crescută a AGT II, inhibarea sistemului RA creşte FPR, în timp ce RFG creşte sau rămâne nemodificată. La nivel celular, Angiotensina II produce vasoconstricţie prin creşterea Ca^{2+} citosolic, prin creşterea intrării calciului în celule prin canalele de calciu. Blocantele de calciu scad vasoconstricţia indusă de AGT II.

În stenoza de arteră renală scade presiunea de perfuzie renală, cu HTA secundară. Scăderea presiunii de perfuzie renală stimulează eliberarea R şi creşte generarea de AGT II, care produce vasoconstricţie renală şi sistemică suficientă, pentru a creşte presiunea de perfuzie dincolo de stenoză. Astfel, presiunea de perfuzie renală este suficientă pentru a menţine RFG. Dacă se administrează blocante ale AGT II, scăderea presiunii arteriale sistemice va duce la scăderea presiunii de perfuzie renală poststenoză dincolo de limitele autoreglării, ceea ce duce la scăderea RFG. Vasodilataţia poate fi mai mare pe AE decât pe vasele deja dilatate preglomerulare, ceea ce contribuie şi mai mult la scăderea RFG.

4. Agenţi vasoactivi derivaţi din endoteliu şi vascularizaţia rinichiului.

Endoteliul poate elibera ca răspuns la diferiţi stimuli fizici (stress, efort) sau hormonali (bradikinină, trombină), diferiţi factori vasoactivi:

a. oxidul nitric (NO) - vasodilatator puternic; scade RFG mai mult decât FPR.

b. endotelinele (peptide vasoconstrictoare) acţionează ca autacoizi - constrictori de lungă durată.

5. Efectul PG, tromboxanului (T_X), leucotrienelor

a. PGE_2 sau PGI_2: vasoconstrictori.

b. T_XA_2 și leucotrienele C4 și D4: vasodilatatori.

PG nu au rol important în reglarea tonusului vascular renal, în condiții normale de hidratare, și echilibru sodat, dar au efect protector, ca răspuns la stimulii vasoconstrictori renali (catecolamine, AGT II, hiperactivitate simpatică). Producția de PG este crescută în IRA, după perioade de hipotensiune arterială, după tratament cu diuretice sau imunosupresive, în insuficiența cardiacă sau ciroza hepatică. Administrarea de AINS scade sinteza acelor PG care au efect protector vasodilatator renal.

6. Alți agenți vasoactivi produși intrarenal

Adenozina și alte nucleotide purinergice sunt eliberate de celulele normale sau hipoxice. La nivel renal produce inițial vasoconstricție tranzitorie urmată de vasodilatație.

Histamina, produsă în special la nivel glomerular, are efect vasodilatator pe AE și pe AA.

Factorul agregant plachetar produce vasoconstricție renală cu scăderea RFG și scăderea secreției de Na.

C. Influențe extrinseci asupra vascularizației renale

1. Inervația renală

Stimularea nervilor renali duce la vasoconstricție renală mediată prin receptorii a-adrenergici, ceea ce scade RFG și FPR și crește eliberarea de renină mediată prin b1-receptorii adrenergici însoțită de creșterea reabsorbției proximale de sodiu și apă. Stresul, traumatismele, hemoragiile, durerea, efortul fizic stimulează nervii renali.

2. Catecolaminele circulante

În condiții de stress, eliberarea de NA și A duce la vasoconstricție renală, ceea ce permite sângelui să fie deviat de la rinichi spre alte organe, cum ar fi mușchii scheletici. Vasele renale de orice calibru răspund la catecolamine, dar cu mai mare intensitate AE decât AA, așa încât RFG se menține în limite normale. Administrarea de dopamină crește RFG și FPR; efectele ei pot fi blocate prin haloperidol, un antagonist specific dopaminergic. Folosirea este avantajoasă în condiții de șoc când dopamina menține fluxul renal, crește debitul cardiac și crește rezistența periferică vasculară.

3. Peptidul natriuretic atrial (factorul natriuretic atrial - FNA)

Produce diureză și natriureză. Receptori pentru FNA există în arterele renale, arteriole, glomeruli, celulele ductelor colectoare, vasa recta. În doze farmacologice, FNA crește RFG fără modificarea FPR și produce redistribuirea sângelui către corticala profundă și medulară. Are efect vasodilatator pe vascularizația preglomerulară și scade senzitivitatea FTG.

4. Hormonul antidiuretic (ADH)

Vasoconstrictor puternic, acționează prin receptorii specifici V_1 care cresc influxul de Ca^{2+} în celulă. Efectul vasoconstrictor este mai puternic pe AA și AE juxtamedulare, ceea ce crește eficiența schimburilor în contracurent multiplicator.

5. Parathormonul (PTH)

PTH stimulează direct producția de cAMP care are efect vasodilatator și stimulează producția de prostaglandine. Exesul de PTH duce, indirect, la stimularea eliberării de renină și creșterea formării de AGT II, precum și creșterea Ca^{2+} seric, ceea ce, în final, produce vasoconstricție renală.

6. Aportul de sare

În pierderile de sare, FPR și RFG sunt menținute inițial în limite normale, până când volumul plasmatic și debitul cardiac scad substanțial; în aceste condiții, activitatea reninei plasmatice și AGT II sunt crescute, ceea ce poate produce o creștere a presiunii arteriale. Acest lucru nu se întâmplă datorită creșterii adaptative a producției de PG, kinine, oxid nitric care sunt vasodilatatoare. Dacă se scade producția de PG prin administrare de AINS, apar scăderi dramatice ale FPR și RFG datorită efectului pur vasoconstrictor al AGT II în absența efectului contracarant vasodilatator al PG.

În cazul aportului excesiv de sare: scade reabsorbția tubulară de sodiu. Creșterea aportului de sare în continuare duce la creșterea FPR și a RFG datorită creșterii volumului extracelular și scăderii nivelului circulant și intrarenal al AGT II. În acest caz reabsorbția tubulară a sodiului scade și mai mult. Sistemul renină-angiotensină răspunde adecvat la aportul crescut de sare, întrucât capacitatea de excreție a sodiului este influențată de nivelele intrarenale ale AGT II; scăderea activității AGT II scade direct reabsorbția Na în TCP și indirect la nivelul tubului distal prin intermediul aldosteronului.

7. Excesul proteic în dietă

O dietă bogată în carne este urmată de o creștere cu aproximativ 20% a RFG, acesta fiind un mecanism adaptativ renal la necesitatea de a excreta cantități mai mari de sulfați, fosfați, deșeuri azotate. Modificările hemodinamice produse de excesul proteic în dietă sunt importante în condiții patologice întrucât pot produce, pe termen lung, alterări ale structurii și funcției glomerulare, ducând progresiv la scleroză glomerulară și insuficiență funcțională a nefronilor.

Culturi din celule renale

A. Obiectivele realizării de culturi separate din cele 15 tipuri celulare diferite ale rinichiului:
– identificarea caracteristicilor precise ale fiecărui tip celular;
– stabilirea efectelor unor mediatori asupra proprietăților celulare;
– realizarea unor modele pentru studiul interacțiunilor intercelulare și al modalităților de reglare a proceselor intercelulare;
– studierea diferențierii celulare în condiții ce simulează stări patologice.

B. Surse pentru culturi celulare

Se folosesc linii celulare provenite din una din cele patru surse posibile:
– subculturi de celule tubulare (din ansa Henle ascendentă medulară);
– linii celulare dezvoltate întâmplător, fără a se cunoaște originea și agentul care a determinat diviziunea;
– transformarea, sub influența oncogenelor virale sau nevirale, a unor celule de origine bine definită;
– celulele rinichiului de șoarece, conținând o oncogenă cu promotor inductibil (se poate direcționa oncogena pentru a acționa asupra unei populații celulare precise - oncogeneză țintită).

Cel mai folosit agent transformator este virusul simian SV40.

C. Medii de cultură

Pentru celulele glomerulare se folosesc: mediul 199, mediul Waymouth.

Celulele epiteliale necesită prezența heparinei, serului și a factorului acid de creștere fibroblastică; pentru a elimina din compoziție serul (care stimulează și dezvoltarea fibroblaștilor), au fost introduse alte componente: insulina, transferina, PG, triiodotironina și hidrocortizonul. Ca suport pentru culturi bidimensionale se folosesc: plasticul, sticla, policarbonatul poros, acoperite cu componenți ai matricei extracelulare, pentru a se spori adezivitatea. Culturi tridimensionale de celule mezangiale au putut fi realizate în medii din geluri de colagen tip I.

D. Celule glomerulare în culturi

1. Celule mezangiale

Sunt obținute din glomeruli decapsulați, incubați la 37°C în atmosferă umedă conținând 5% CO_2; după 2-3 săptămâni de cultură singurele celule care supraviețuiesc acestui mediu sunt cele mezangiale. Pentru îmbunătățirea purității culturilor se utilizează metode de clonare succesivă sau de digestie enzimatică.

a. Morfologie: sunt celule stelate, cu multiple prelungiri citoplasmatice, nucleu alungit, reticul endoplasmatic și aparat Golgi bine dezvoltate.

b. Markeri membranari, citoplasmatici, extracelulari:
– Citoscheletul conține: alfa-actină specifică pentru mușchi neted, vimentină, desmină, miozină.
– Membranar prezintă α1, α2 și α5 β1-integrine și molecula-1 de adeziune intercelulară (ICAM-1).
– Ectoenzimele identificate la suprafața celulelor sunt 5-nucleotidaza, aminopepti-adaza-N.

Răspunzătoare de sinteza matricei extracelulare, celulele mezangiale produc colagen din tipurile I, III, IV și V, proteoglicani. Existența a două clase de proteinaze intracelulare - metaloproteinazele (gelatinaza) și serinproteinazele (activatorii plasminogenului) - împreună cu inhibitorii lor, dovedește rolul celulelor mezangiale în degradarea matricei extracelulare și a MBG; sinteza proteinazelor este reglată de IL-1 prezentă la nivel celular.

c. Producția autocrină, paracrină, endocrină a celulelor mezangiale în culturi

Hormonii peptidici produși sunt: endotelina, renina, eritropoietina. Dintre factorii de creștere și citokinele produse amintim: PDGF (factorul de creștere plachetar), IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, NGF (factorul de creștere nervoasă), MCP-1 (proteina chemotactică pentru monocite). Se secretă, de asemenea, PAF și PG (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ și $PGF_{1\alpha}$).

d. Răspunsul tipic la hormoni autacoizi

Celulele mezangiale produc PG, dovedind un răspuns contractil la vasoconstrictoare ca: AGT II, arginin-vasopresina, FAP. Au proprietăți de fagocitoză a particulelor opsonizate și de producție a speciilor de oxigen reactiv (O_2, H_2O_2, OH).

2. Celulele epiteliului visceral glomerular - se obțin prin incubare la 37°C și 5% CO_2 a glomerulilor decapsulați; trecerea ulterioară prin clonări succesive sau digestia enzimatică cu colagenaze tip IV ajută la purificarea culturilor. Se pot folosi și linii celulare deja obținute cu ajutorul virusului SV40.

a. Morfologie

Celulele apar poliedrice, au cili la suprafață și prezintă complexe joncționale, dar își pierd procesele podocitare. Creșterea celulară este inhibată de un agent toxic specific: aminonucleozidul puromicinei.

b. Markeri membranari, citoplasmatici și extracelulari

Citoskeletul este format din microtubuli ce conțin vimentină; procesele podocitare, conțin miozină, actină și a-actină. Substanțele vasoactive

(AGT II, 8-bromo-AMPc, nitroprusiatul de sodiu) produc schimbări importante citoskeletului, ceea ce dovedește prezența unui sistem autoreglator al acestuia, mediat de vasoconstrictori și vasodilatatori.

Membrana posedă 3 $ß_1$-integrine (receptori pentru laminină, fibronectină, colagen), ectoenzime ca antigene de suprafață (aminopeptidazele A și N), dipeptidil-peptidaza IV, endopeptidaza neutră. Având rol în sinteza MBG, celulele epiteliului visceral secretă procolagen tip IV (secreție la nivelul proceselor podocitare) și proteoglicani (heparansulfat); secreția este stimulată de IL-1 și TGF-ß.

c. Activitatea autocrină, paracrină și endocrină a celulelor epiteliului visceral

Sinteza de autacoizi: prostaglandine (PGE_2), urokinază (sub formă de pro-urokinază), endotelină și bFGF (factor bazic de creștere fibroblastică); toate aceste substanțe posedă receptori specifici la nivelul acelorași celule care le produc și la nivelul cărora își desfășoară activitatea.

Hormonii paracrini ce acționează asupra epiteliului visceral, după fixare pe receptori specifici, au efect de stimulare a creșterii - LTC4, LTD4 (antagonizat de amiloid), EGF - sau de inhibare a sa - TGF-β (demonstrat numai la șobolan)

PAN exercită asupra celulelor epiteliului visceral efect de hormon endocrin, în sensul modificării structurii citoskeletului; efectul este exprimat prin stimularea sintezei GMPc ce va fi secretat și eliberat, urmând a acționa asupra celulelor tubulare. Sub influența izoproterenolului celulele epiteliale sintetizează AMPc.

Alte substanțe circulante care exercită efect stimulator al creșterii epiteliale, după fixare pe receptori specifici locali, sunt trombina și plasmina.

3. Celulele epiteliului parietal glomerular

Diferă structural de cele viscerale, prin prezența în citoskelet a citokeratinei, care înlocuiește vimentina. Nu conțin endopeptidază neutră și nici podocalixină. Au un ritm rapid de creștere.

Rolul epiteliului parietal este de conținător impermeabil al filtratului glomerular, prevenind dilatarea capsulei Bowman în condițiile scăderii RFG.

4. Celulele endoteliale glomerulare

Provin din glomeruli umani decapsulați, supuși digestiei enzimatice cu colagenaze III, IV sau V și cultivați în medii specifice, la care se adaugă factor de creștere endotelială și heparină; prin subclonări succesive se asigură omogenizarea culturilor. Proliferarea culturilor este stimulată de acoperirea suprafețelor de cultură cu fibronectină și de medii conținând ser, bFGF și heparină.

a. Markeri ai celulelor endoteliale

Citoskeletul nu conține miozină și citokeratină, iar actina conținută are doar dispoziție periferică. Se dovedește cu precizie prezența antigenului corelat cu factorul VIII, conținut de granulele lui Palade, precum și prezența unei lecitine legată de glicocalix și considerată specifică endoteliului uman - Ulex europaeus.

Celulele endoteliale captează, prin endocitoză, LDL acetilat (ceea ce face marcarea cu LDL acetilat fluorescent o metodă importantă de recunoaștere a culturilor endoteliale). Secreția colagenului tip IV de către celulele endoteliale în culturi este stimulată de concentrații mari de glucoză adăugate mediului.

b. Activitatea endocrină, paracrină și autocrină

Sub influența unor agenți care cresc concentrația calciului intracelular (bradikinina, alfa-trombina, factorul activator plachetar) sunt secretate din celulele endoteliale endotelina-1 și factorul relaxant endotelial (oxidul nitric NO), care acționează paracrin pe celulele mezangiale și musculare netede. Producția autocrină este reprezentată de AMPc, care induce modificări citoskeletice atunci când este secretat ca răspuns la stimularea prin FNA. Celulele endoteliale glomerulare produc prostaglandine ($PGE_2 > PGF_{2\alpha} > TXA_2 > PGI_2$) care activează proliferarea mezangiului, dar și a propriilor celule sintetizatoarea (efect paracrin și autocrin). Leucocitele tratate cu GM-CSF (granulocit-macrofage colony-stimulating factor) care aderă la suprafața celulelor endoteliale, în prezența TNF-α secretă LTA4, pe care endoteliul o transformă în LTC4 - marker al inflamației în patogenezei glomerulonefritelor).

5. Studiul proceselor fiziopatologice cu ajutorul culturilor de celule

a. Chemotactismul

Acumularea glomerulară de neutrofile și macrofage în cursul afecțiunilor inflamatorii este rezultatul secreției de factori chemotactici la nivelul celulelor mezangiale.

Granulocitele sunt atrase către mezangiu, prin secreție de interleukine (IL–8 și IP–10 – immune protein) și CSF.

IL-8 este chemotactic pentru PMN și L, secreția sa fiind stimulată de IL–1,TNF, LPS și inhibată de dexametazonă.

IP-10 este secretată în exces în prezența IFN-a (interferon), a LPS (lipopolizaharid) și, în mică măsură, a TNF-α.

CM-CSF - secreția sa bazală este stimulată în plus de TNF, IFN-α și AMPc.

Macrofagele se acumulează datorită chemotactismului exercitat de celulele mezangiale prin secreția de:

MCP-1 (proteina 1 chemotactică pentru monocite); are o secreţie bazală, al cărei nivel este crescut de IL-1, TNF-α şi complexe imunoglobinice;

CM-CSF.

b. Interacţiuni intercelulare

(1) Autacoizii

Mesagerii cooperării celulare la nivel glomerular se numesc autacoizi. Aparţin unei mari varietăţi de clase chimice (metaboliţi ai acidului arahidonic – PG, fosfolipide bioactive – PF, citokine, enzime proteolitice, produşi locali autocrini – endotelina; NO, adenozina) şi sunt secretaţi de celulele glomerulare sau cele derivate din circulaţie – macrofage, PMN, trombocite. Metoda cea mai utilizată este *co-cultura* - prima colonie pe suportul de plastic, iar a doua colonie pe o placă de filtru de celuloză poroasă, dispusă în „sandwich" (substanţele eliberate de celulele unei culturi pot ajunge să influenţeze celulele celeilalte).

(2) Interacţiuni care influenţează sinteza autacoizilor

Sinteza eicosanoizilor în celulele mezangiale poate fi influenţată prin două procese:

– stimularea activităţii enzimatice a fosfolipazelor A sau C, cu disponibilizarea de acid arahidonic (precursor al eicosanoizilor); este modul de acţiune a citokinelor (IL–1, TNF, PDGF, EGF), a speciilor de oxigen reactiv, a peptizilor vasoactivi locali (AGT II, endotelină);
– creşterea concentraţiei celulare a enzimelor implicate – fosfolipazele A şi C, ciclooxigenaza; astfel acţionează IL-1 şi TNF.

Sinteza citokinelor – FGF, EGF, TGF, PDGF, IL, IP.

– este stimulată de către endotoxine prin intermediul eicosanoizilor şi a speciilor de oxigen reactiv (NO, H_2O_2); acest efect este blocat de desferioxamină, care împiedică generarea celulară de OH*;
– este inhibată de PGE_2 prin intermediul creşterii AMPc;
– este influenţată de către însăşi citokinele: IL-1 ß şi TNF-α stimulează eliberarea IL-6 şi factorilor chemotactici la nivel mezangial, iar PDGF, EGF, TGF, TNF şi FGF stimulează producţia celulară de PDGF.

Sinteza NO şi adenozinei

NO sintetaza, enzima răspunzătoare de producţia endotelială de NO, este Ca^{2+} dependentă, fiind deci stimulată de autacoizi, care cresc concentraţia Ca^{2+} intracelular: PAF şi ATP din trombocite, PAF din celulele mezangiale TNF, IL-1, LPS şi IFN-γ. Sinteza adenozinei este dependentă de activitatea 5- nucleotidazei, enzimă a cărei activitate este stimulată de IL-1, TNF-α, PG_2. Adenozina este implicată în scăderea RFG şi inhibarea eliberării de renină, precum şi în medierea feedback-ului tubuloglomerular. Sinteza de renină la nivelul mezangiului este stimulată de PGE_2 şi inhibată de produşii lipooxigenazei (acid 12-HO eicosatetraenoic etc.).

(3) Interacţiuni care influenţează legarea autacoizilor de receptorii mezangiali de suprafaţă

Speciile de oxigen reactiv, în special H_2O_2, pot reduce cu 50 - 95% densitatea receptorilor de suprafaţă pentru TNF.

Lipoxina A4 antagonizează activitatea LTD4 prin acţiune la nivelul receptorilor de suprafaţă (fixare competitivă prin structură asemănătoare).

(4) Interacţiuni care influenţează efectele biologice ale autacoizilor

Mai mulţi eicosanoizi (PGI_2, PGE_2) pot acţiona în sensul reducerii unor efecte la nivel celular al altor autacoizi (inhibă contracţia celulară dată de AGT II şi proliferarea celulară care apare sub acţiunea citokinelor).

c. Controlul proliferării exercitat de hormoni, citokine, autacoizi

Factorii de creştere pot fi grupaţi în două categorii: factori iniţiatori şi factori de progresie a creşterii. Iniţiatorii stimulează trecerea din faza de repaus G_0 în faza G_1 care precede faza S (sinteza ADN). Factorii de progresie ajută trecerea prin toate fazele diviziunii celulare.

(1) Factori peptidici de creştere

stimulatori

Arginin-vasopresina – îşi bazează efectul mitogen pe activarea proteinkinazei C şi stimularea activităţii fosfolipazei A_2; rezultat = formarea de monooxigenază a citocromului P450 şi lipooxigenază prin transformarea acidului arahidonic.

Angiotensina II = efecte certe în creşterea celulară şi sinteza proteică.

Endotelina – mitogen autocrin pentru celulele mezangiale şi epiteliale.

Bradikinina – produsă la nivelul tubului contort distal, stimulează mitogeneza mezangială prin activarea proteinkinazei C, având şi efect inhibitor pe acest proces prin stimularea sintezei de PGE_2. Dintre citokinele cu efect mitogen, potenţa maximă o prezintă PDGF, βFGF, IGF-l, IL-l, IL-6 şi EGF.

inhibitori

FNA inhibă sinteza ADN; stimulează producţia GMPc, inhibitor de creştere a celulelor mezangiale.

TGF-β, polipeptid secretat de macrofage, trombocite şi celule mezangiale, este un inhibitor potent al creşterii.

(2) Enzime

Este dovedit efectul mitogenic al urokinazei, trombinei asupra unor inhibitori enzimatici (cistatina-C, inhibitorul cistatin-proteinazei).

(3) Metaboliţii acidului arahidonic

Ca stimulatori ai proliferării celulare: $PGF_{2\alpha}$ şi T_XA_2 (derivaţi din ciclul ciclooxigenazei), LTD4

(din ciclul lipooxigenazei) și metaboliții derivați pe calea monooxigenazei citocrom P-450 dependent. Produși inhibitori derivați din acidul arahidonic descoperiți până în prezent sunt PGE_2 și PGI_2 (prin stimularea AMPc).

(4) Alte substanțe

Stimulatori ai proliferării, ce nu pot fi încadrați în clasificări stricte, s-au dovedit a fi:
- serotonina – stimulează sinteza ADN și creșterea concentrației de Ca intracelular;
- ATP-ul extracelular – potențează efectul mitogenic al serotoninei și ATP;
- poliamine, putresceine, spermidină, spermină – derivați din ornitină.

Inhibitori diverși ai proliferării:
- NO – stimulează guanilatciclaza, deci creșterea GMPc;
- substanțe heparin-like cu efect inhibitor, secretate de celulele epiteliale și endoteliale/glomerulare;
- heparan-sulfatul incorporat în gelurile din mediile de cultură;
- 1,25-dihidroxicolecalciferolul produs de macrofagele activate;
- creșterea concentrației glucozei în mediile de cultură este stimulatoare timp de 48 de ore; după 72 de ore de incubare devine inhibitoare a proliferării.

Se descriu două mari căi de acțiune a factorilor de creștere, după legarea de receptorul membranar:
- stimularea enzimatică a fosfolipazelor C și A, a adenilatciclazei, cu generarea de produși cu rol de mesager secund (Ca, AMPc), apoi activarea kinazelor (proteinkinaza C, kinaza AMPc dependentă și kinazaCa/calmodulină);
- alți stimulatori ai proliferării acționează primar asupra receptorilor guanilatciclazei sau tirozinkinazei, generând produși cu rol de al II-lea mesager, cu activarea kinazei GMPc dependente.

Rezultatul ambelor căi de acțiune este transcripția unor gene timpurii imediate (FOS, JUN, MYC, EGR) cu producția proteică.

d. Controlul contractilității celulare și a microcirculației de către factorii endocrini, paracrini și autocrini

(1) Agenții vasoconstrictori includ peptide, lipide, nucleozide și amine vasoactive.

Peptidul cu efect vasoconstrictor maxim este AGT II. După legarea pe receptorul ATl activează fosfolipaza C și canalele de Ca, rezultând contracție imediată. Efectul este dependent de mobilizarea Ca, fiind inhibat de droguri calciu-blocante; de asemenea, este diminuat după treceri succesive de AGT II peste celulele cultivate, ca urmare a scăderii progresive a nivelului de receptori ATl; prin stimularea secreției de PGE_2, PGI_2, AGT II își autolimitează efectul vasoconstrictor. Asemănător cu acțiunea AGT II, AVP are efect vasoconstrictor dependent de Ca și autolimitat de producția de prostaglandine. Efectul vasoconstrictor al endotelinei-1 se presupune a fi mediat de PAF. Citokinele stimulatoare ale constricției sunt PDGF, EGF și TNF, ultima având efect întârziat, mediat de PAF.

Lipidele vasoconstrictoare la nivel glomerular – T_XA_2, $PGF_{2\alpha}$ și endoperoxizii (U-44609 și U-44619) stimulează simultan fosfolipaza C și pompa Na^+/H^+.

Leucotrienele vasoconstrictoare LTD4 și LTC4 au acțiune care se autolimitează întrucât nu stimulează secreția de prostaglandine vasodilatatoare.

PAF, ca factor de contracție mezangială, acționează direct și ca mediator al acestor substanțe (H_2O_2, TNF, ciclosporină, endotelină).

Alte clase de substanțe vasoconstrictoare:
- amine vasoactive: histamina;
- specii de oxigen reactiv: H_2O_2;
- nucleozide: adenozina;
- medicamente: ciclosporina;
- expunerea la mediu hiperosmolar.

(2) Agenți vasodilatatori

Peptide cu efect vasodilatator glomerular sunt ANF (inhibă efectul AGT II prin creșterea producției de GMPc) și *peptidul dependent de gena calcitoninei* (limitează acțiunea angiotensinei II prin intermediul AMPc). PGE_2 și PGI_2 sunt vasodilatatori *lipidici* potenți, a căror acțiune se exercită bazal și ca reacție feedback după vasoconstricție cu AGT II, PAF și endotelină (acestea stimulează secreția compensatoare de prostaglandine).

Alți agenți vasodilatatori sunt:
- dopamina;
- NO.

Mecanismul trigger al vasoconstricției este creșterea Ca intracelular, prin deschiderea canalelor membranare sau mobilizarea sa din depozitele intracelulare cu participarea fosfolipazei C și IP3 (inozitol 1,4,5-trifosfat); se produce fosforilarea lanțurilor ușoare ale miozinei, având ca rezultat răspunsul contractil. Vasodilatația produsă de prostaglandine are ca mediator AMPc, care activează proteinkinaza specifică și astfel miozinkinaza lanțurilor ușoare, cu inhibarea răspunsului contractil.

e. Remodelarea matricei extracelulare și progresia către glomeruloscleroză

Glomeruloscleroza este considerată o reacție de vindecare după injurii diverse aduse glomerulului

de factorii fizici, imunologici sau metabolici. Ea presupune acumularea în exces de proteine extracelulare, prin creşterea sintezei proteice la nivelul matricei şi inhibarea proteinkinazelor (metaloproteinaze şi serinproteinaze) de către inhibitori specifici (TIMP, PAI). Modificările compoziţiei matricei extracelulare au efect asupra biologiei celulelor glomerulare.

(1) Plasarea culturilor pe plăci flexibile acoperite cu colagen tip I, aplicarea continuă de întinderi–relaxări timp de 72–96 de ore şi tratarea concomitentă cu agenţi vasoactivi (AGT II) duc la stimularea secreţiei de colagen tip I şi creşterea cu 50% a numărului de celule. Acestea sunt condiţii care stimulează efectul factorilor hemodinamici şi vasoactivi asupra glomerulului în cursul HTA şi hiperfiltrării.

(2) Agenţii eliberaţi de celulele activate ale inflamaţiei ce se acumulează în cursul glomerulonefritelor determină alterarea raportului secreţie–degradare proteică la nivelul matricei, prin acţiune pe celulele glomerulare:

- *eicosanoizii* – T_XA_2 produce creşterea sintezei de laminină, fibronectină, colagen tip IV;
- PGE_2 vasodilatatoare inhibă sinteza de colagen în exces la nivelul matricei; acelaşi efect îl are şi dexametazona, prin inhibarea fosfolipazei A;
- *citokinele* – TGF-ß este cel mai potent agent promotor al fibrozei (stimulează sinteza şi inhibă degradarea enzimatică); el stimulează şi contracţia matricei de colagen, precum şi adeziunea şi chemotactismul celulelor mezangiale;
- *IL-1* produce stimularea sintezei de gelatinaze şi colagenază tip IV prin creşterea activităţii altor citokine;
- *TNF-α* inhibă activitatea gelatinazei.

(3) Mediile de cultură hiperglucozate stimulează sinteza de fibronectină, laminină, colagen tip IV şi scad ritmul degradării acestora; efectul este mediat de IGF-l. Se adaugă modificări biochimice: scăderea conţinutului celular de mioinositol şi activarea proteinkinazei C prin generarea de diacilglicerol. Aceste modificări explică rezistenţa la agenţi vasoconstrictori şi hiperfiltrarea specifică patologiei diabetului zaharat.

(4) Produşii finali ai glicozilării adăugaţi la mediul de cultură determină, iniţial, stimularea sintezei de fibronectină şi colagen tip IV, precum şi scăderea ratei proliferării; după mai mult timp ambele efecte dispar.

(5) Glicozilarea LDL la bolnavii diabetici scade gradul de preluare a acestora de către celulele mezangiale şi rata lor de metabolizare, contribuind la injuria glomerulară.

E. Celulele tubulare în culturi

1. Tehnici de obţinere a culturilor de celule tubulare

a. obţinute prin cultivarea celulelor fiecărui segment tubular, după *tehnici de microdisecţie* aplicate tubilor; conţin celule de acelaşi tip, dar în număr relativ mic, indicele lor de proliferare fiind limitat;

b. obţinute prin *tehnica macroseparării*; se porneşte de la segmente mari de tubi, conţinând diverse tipuri celulare. Tipurile nedorite sunt eliminate prin tratamente fizico-chimice, imunoselecţie, tratare cu factori de creştere specifici doar unui anumit tip celular.

Culturile primare prezintă două dezavantaje: cantitate limitată de material şi nediferenţierea ce o suferă după un număr mare de treceri succesive.

2. Factori ce influenţează statusul diferenţierii celulelor tubulare

a. Compoziţia mediului

Factorii esenţiali pentru creştere şi diferenţiere sunt: transferina, insulina şi dexametazona; în mai mică măsură se observă efectul mitogen al aldosteronului, hormonilor tiroidieni, vasopresinei. *Gluconeogeneza* reprezintă semnul marker metabolic pentru celulele tubulare proximale; cultivarea lor în medii lipsite de glucoză stimulează enzimele marginii în perie, cu creşterea glomerulogenezei.

b. Oxigenarea culturilor – stimulează metabolismul oxidativ al acestora.

c. Substratul şi accesul celulelor la elementele nutritive.

Liniile celulare se dezvoltă bine chiar pe suporturi netratate; culturile de celule primare proliferează mai abundent atunci când suportul este acoperit de colagen tip I. Diferenţierea celulară poate fi stimulată suplimentar de cultivarea în gel cu structură tridimensională, îmbogăţit cu factor hepatocitar de creştere.

d. Interacţiunile intercelulare

Stabilirea joncţiunilor intercelulare este necesară menţinerii polarităţii celulare şi biogenezei unor hidrolaze la nivelul marginii în perie.

e. Inductori ai diferenţierii – se împart în trei categorii principale:

- compuşi polari: hexametilen bisacetamid, dimetilformaldehida, dimetilsulfoxidul;
- compuşi fiziologici: butiratul, adenozina;
- inhibitori: 5-azacytidina (inhibă metilarea ADN), oubaina (inhibă Na^+/K^+ ATP-aza).

3. Biologia celulei tubulare în culturi

a. Celulele tubulare proximale

Transportul glucozei are loc cu ajutorul cărăușului Na-dependent de la nivelul membranei apicale, ce respectă rația 2/l; mediile hiperglucidice de cultură determină scăderea densității de transportori, prin scăderea expresiei genei specifice; fenomenul invers este și el adevărat.

Transportul fosfaților este, de asemenea, Na-dependent. Procesul este inhibat de către PTH (în principal prin stimularea adenilatciclazei). Acționând asupra PTH sau independent de acesta, o serie de substanțe influențează și ele transportul transcelular al fosfatului la nivel tubular: epinefrina, 17-beta-estradiolul (inhibă acțiunea PTH-ului); glucocorticoizii, calcitriolul (acționează independent de PTH); scăderea concentrației de fosfat a mediului determină, după 10 minute, creșterea activității transportorului cu 30% (mecanism PTH-independent).

Transportul aminoacizilor implică acțiunea mai multor familii de transportori. Au fost studiate mecanismele de transport pentru aminoacizii dicarboxilici (D-aspartatul: transportat de un cărăuș localizat apical), neutri (sistemele transportoare A-alanină; ASC - alanină, serină, cisteină și L - leucină) și taurină (transportată de un mecanism b-specific NaCl dependent, cu sistem propriu de reglare).

Transportul electroliților în culturi: demonstrată de existența unui canal nonselectiv pentru cationi (care transportă K^+, Na^+ în prezența unei concentrații crescute a calciului intracelular), a mai multor canale pentru K^+ și a unui canal pentru Cl (PTH-activat). Transportorului Na^+/K^+ i-a fost stabilit un rol important în reglarea pH-ului și volumului celular; activitatea sa este influențată de amilorid, precum și de factorii fizici și chimici; pH-ul celular acid este stimulator, PTH-ul, AGT II au efect inhibitor.

Aspecte de metabolism

Procesele metabolice esențiale ale celulelor tubulare sunt gluconeogeneza și amonio-geneza. Au putut fi demonstrate capacități de sinteză pentru multiple substanțe: vitamina D_3 (sinteză inhibată de PTH și stimulată de calciu și estradiol), PG (în cantități mari PGE_2, în mai mică măsură $PGF_{2\alpha}$; secreție stimulată de AGT II), TX, componente ale sistemului renină-angiotensină (angiotensinogen și enzimă de conversie a angiotetisinei), complement.

b. Celulele ansei Henle ascendente și ale tubului contort distal

Transportul electroliților

Spre deosebire de celulele tubului proximal, celulele ansei ascendente generează potențial transepitelial lumen–pozitiv, datorită prezenței canalelor de K^+ care transportă activ K^+ către lumen. Cel mai activ dintre aceste canale este canalul maxi-K^+, activat de calciu, omolog al celui specific pentru mușchiul neted; este blocat de scăderea de pH și de iohimbină și activat de întinderea membranei; destinderea celulei crește influxul de K^+. NaCl este absorbit la nivelul ansei Henle prin acțiunea cotransportorului $Na^+K^+Cl^-$, sensibil la furosemid și la hormoni (calcitonina, isoproterenolul, PGE_2, PTH-ul; stimulează activitatea prin efectul lor, de creștere a producției de AMPc). La acest nivel se descriu canale pentru calciu a căror acțiune este sensibilă la dihidropiridină și, în mare măsură, stimulată de PTH și calcitonină. Datorită prezenței în număr mare a receptorilor specifici pentru aldosteron și a celor pentru glucocorticoizi (dexametazonă), efectele celor doi hormoni sunt observate pregnant la nivelul ansei Henle ascendente și tubului contort distal; aldosteronul produce lărgirea spațiilor intercelulare, în timp ce glucocorticoizii determină creșterea înălțimii celulare.

c. Celulele tubilor colectori corticali

Electrofiziologie și ioni

Celulele tubilor colectori în culturi dovedesc un potențial transepitelial lumen-negativ și o rezistență electrică transepitelială crescută, create prin acțiunea combinată a unor canale de Na^+ sensibile la amilorid și a canalelor cationice nonselective, insensibile la amilorid.

Transportul de Cl^- și HCO_3^- este asigurat prin funcționarea unui schimbător Cl^-/HCO_3^- localizat apical.

Absorbția Ca^{2+} este dependentă de Na^+ și este stimulată puternic de prezența PTH și 1,25-dihidroxivitamina D_3.

Hormoni și produși paracrini cu acțiune pe tubul colector

Sistemul arginin vasopresină produce stimularea sintezei AMPc, cu creșterea absorbției hidrosaline la nivelul celulelor tubilor colectori. Acest efect este inhibat de:

- PGE_2 – inhibă acumularea AMPc (este antagonizat de indometacin);
- bradikinina – determină eliberarea de PGE_2;
- ANF – crește producția de GMPc.

Aldosteronul – crește diferența de potențial transepitelial, cu stimularea reabsorbției de Na^+ și a secreției de K^+; influențează profund activitatea Na^+K^+-ATP-azei și a canalelor de Na^+ apicale. Produșii secretați la acest nivel sunt:

- PGE_2 – cu acțiune autocrină și paracrină;
- endotelina-l, în mai mică măsură endotelina-3;
- IGF-l, cu acțiune paracrină la nivelul celulelor tubului contort proximal și a celulelor mezangiale (reglarea creșterii și funcțiilor celulare).

d. Celulele tubilor colectori medulari

Electrofiziologie și ioni

Celulele tubilor colectori medulari au rezistență transepitelială joasă și potențial transepitelial apropiat de zero, menținute prin funcționarea unor canale cationice neselective, sensibile la amilorid.

Excreția de acid, funcție principală a acestui segment tubular, este realizată prin funcționarea mai multor sisteme:

– pompa activă de H^+ – utilizează energia obținută prin glicoliză și fosforilare oxidativă;
– antitransportorul Na^+K^+;
– cotransportorul Na^+/HCO_3^- independent de Cl^-.

Ultimele intră în acțiune atunci când încărcarea acidă este mare; când este necesară tamponarea unei încărcături bazice, este declanșat un mecanism de schimb Cl^-/HCO_3^- electroneutru, independent de Na+, situat la nivelul suprafeței bazolaterale a celulei.

Rolul major în reglarea schimburilor Na^+/H^+ îl are concentrația intracelulară a Na^+.

Hormoni și produși paracrini cu acțiune la acest nivel

Sistemul arginin-vasopresină - acționează pe multiple căi, în funcție de concentrația componenților săi:

– creșterea producției de AMPc - dependentă de Ca^{2+}, K^+ și Na^+ extracelulari;
– creșterea Ca^{2+} citosolic;
– stimularea degradării fosfatidilinozitolului.

ANF - exercită efectul major la nivelul celulelor tubilor colectori medulari adică

– inhibă canalele cationice sensibile la amilorid prin stimularea producției de GMPc;
– inhibă, prin intermediul secreției de PGE_2, Na^+/K^+ ATP-aza. Efectul este intermediat de stimularea fosfolipazei C și inhibat de activarea proteinkinazelor dependente de nucleotizii ciclici sau de fosfolipide.

Beta-adrenergicele – cresc producția bazală de AMPc, fără a avea efect pe cea stimulată de arginin-vasopresină.

Alfa-adrenergicele – inhibă acumularea de AMPc sub efectul argininvasopresinei.

EGF – secretat în nefronul proximal, acționează la nivelul celulelor tubilor colectori distali, stimulând eliberarea de PGE_2, dar și activitatea fosfolipazei C cu producerea de IP3. Produșii secretați la acest nivel au acțiune autocrină și paracrină:

– prostaglandinele, în special PGE_2, au efect natriuretic, de antagonizare a sistemului argininvasopresină; producerea lor este stimulată de bradikinină, norepinefrină, epinefrină, AGT II;
– dopamina stimulează producția de PGE_2;
– endotelina și adenozina au efect de antagonizare a acțiunii sistemului argininvasopresină, prin activarea fosfolipazei C și reducerea sintezei AMPc.

Adaptarea la mediul hiperosmolar

Pentru a contrabalansa osmolaritatea crescută a mediului extracelular creată de excesul de Na^+, celulele tubilor colectori medulari conțin cantități importante de osmoliți (sorbitol, inositol, betaină, taurină, glicerofosforilcolină). Schimbările adaptative pe care le suferă aceste celule la creșterea osmolarității mediului sunt:

– creșterea dimensiunilor, a numărului de nuclei, poliploidie;
– creșterea activității enzimei care transformă glucoza în sorbitol;
– scăderea producției de endotelină-1, cu deblocarea activității sistemului argininvasopresină și retenția de Na^+ și apă.

e. Biopatologia celulelor tubulare în culturi

(1) Boala polichistică renală

Formarea chistelor implică succesiunea a trei procese:

Modificările matricei extracelulare – pot fi considerate transformări primare în evoluția BPR:

– scăderea marcată a concentrației de sulfat la nivelul proteoglicanilor matricei;
– creșterea sintezei de colagen tip IV și laminină. Aceste anomalii ale matricei pot iniția răspunsuri alterate la acțiunea factorilor de creștere.

Creșterea capacității de proliferare – se datorează unui răspuns exagerat la efectul mitogenic al EGF, asociat cu pierderea parțială a efectului inhibitor al TGF-b pe mitogeneză; aceste transformări sunt stimulate de EFG, insulină, agoniștii AMPc (PGE_2, argininvasopresină, isoproterenol).

Hipersecreția de fluid intracavitar este stimulată de agoniștii AMPc și fluidul intracavitar însuși și inhibată de: ouabaină, amilorid, acid etacrinic, bumetanidă.

(2) Diabetul zaharat

Hipertrofia tubulară a rinichiului diabetic este întâlnită și în:

– reducerea masei rinichiului;
– încărcare proteică excesivă;
– hipokaliemie;
– acidoză metabolică NH4Cl-indusă.

Semnalele ce inițiază această hipertrofie sunt încă incomplet elucidate; au fost implicate mai multe substanțe care acționează, în principal, prin creșterea producției de colagen:

– angiotensina II - efect mediat de scăderea AMPc intracelular;
– insulina și factorii de creștere insulin-like;

– TGF-β;
– amoniacul;
– glucoza - efect stimulat de AGT II.

(3) Agresiunile tubulare - ischemia

Consecințele agresiunii de tip ischemic asupra celulelor tubulare sunt:

– producția de radicali liberi ai oxigenului, toxici; sursa majoră de radical superoxid este xantinoxidaza. Celulele tubulare proximale suferă modificări ce duc la detașarea celulară specifică necrozei tubulare acute;
– depleția de ATP la nivelul celulelor tubulare produce alterări morfologice și funcționale ale joncțiunilor intercelulare strânse, reversibile la revenirea concentrației optime de ATP;
– creșterea concentrației calciului intracelular are efect letal asupra celulelor tubulare.

Revenirea după leziunea ischemică implică proliferarea celulelor tubulare, stimulată de factori mitogeni: EGF, IGF-I, FGF, factorul hepatocitar de creștere. Stoparea proliferării în momentul regenerării epiteliului tubular este realizată datorită acțiunii inhibitoare a TGF-ß și a factorului hepatocitar de creștere, care inițiază și controlează procesul de organizare a structurii tubulare.

(4) Nefrotoxicitatea drogurilor

Aminoglicozidele scad rata de creștere celulară și eliberarea de lactatdehidrogenază (LDH), modificări ce pot duce la moartea celulei tubulare; mecanismul este reprezentat de scăderea activității enzimelor celulare (dipeptidil-peptidaza iv., aminopeptidaza neutră, Na^+/K^+ ATP-aza, cascada fosfatidilinozitolului). *Markerul* microscopic este transformarea lizozomilor în corpi mieloizi, prin scăderea acțiunii sfingomielinazei și fosfolipazei lizozomale, cu scăderea degradării fosfolipidelor lizozomale.

Amfotericina B determină inhibarea absorbției Na^+; la creșterea dozelor produce eliberarea de LDH.

Metalele grele

– cadmiul produce modificări similare celor descrise în sindromul Fanconi (inhibă transportul Na+dependent al glucozei);
– mercurul inhibă transportul Na+dependent al glucozei, fosfaților, alaninei; în concentrații mari crește concentrația calciului intracelular, cu efect letal asupra celulei tubulare.

Cisplatinum

– inhibă fosforilarea oxidativă la nivel mitocondrial;
– scade sinteza proteică de ADN, ARN;
– în concentrații mari scade activitatea Na^+/K^+ATP-azei (marker de toxicitate) și a fosfatazei alcaline.

Ciclosporina sumează efecte nocive asupra:
– hemodinamicii renale;
– celulelor endoteliale;
– celulelor tubulare.

Efectele toxice ale ciclosporinei sunt următoarele:
– inhibă transportul Na+dependent al glucozei;
– produce vacuolizarea celulelor cu întârzierea creșterii celulare;
– crește sinteza procolagenilor tip I și IV, determinând fibroză interstițială. Blocanții de calciu sunt protectori față de efectul nefrotoxic al ciclosporinei; mecanismul este necunoscut.

(5) Reacții inflamatorii ce implică celulele tubulare

Secreția de produși proinflamatori cuprinde:
– compuși ai complementului - C3 este secretat de către celulele tubulare sub influența IL-2 secretate de limfocitele T activate; el poate fi considerat mediatorul prin care celulele tubulare participă la reacțiile inflamatorii interstițiale în cadrul rejetului de grefă. C4 se secretă în cantități crescute sub influența INF-α.
– citokinele secretate de celulele tubulare sunt capabile să stimuleze activitatea limfocitelor T în cadrul rejetului acut de grefă. Secreția de TNF-α este stimulată de IL-1α și inhibată de ciclosporină, corticosteroizi. Această acțiune explică efectul protector al ciclosporinei pe rinichiul transplantat.
– autacoizii secretați la acest nivel sunt: prostaglandine, specii de oxigen reactiv, NO.

În ceea ce privește celulele tubulare ca țintă pentru mediatorii inflamației, este citată acțiunea citokinelor (în special a INF-γ), care induc formarea la nivelul celulelor tubulare de antigene leucocitare clasele I și II și de ICAM-1, care determină creșterea susceptibilității celulelor la liză specifică (clasa I) și prezentare antigenică (clasa II și ICAM-1). Aceste reacții sunt implicate în patogeneza nefritelor interstițiale și a rejetului de grefă.

F. Celulele interstițiale și vasculare renale în culturi

1. Celule interstițiale

a. Fibroblaștii intestițiului renal

Prezintă caracteristici similare fibroblaștilor dermici: extensii citoplasmatice, nuclei multilobulați, numeroși nucleoli; echipamentul enzimatic include: 5'-nucleotidaza, colagenaza, stromelisina. Nu au joncțiuni intercelulare. Spre deosebire de celulele tubulare, nu reacționează cu anticorpii citokeratinici; prezintă reacție pozitivă pentru vimentină și actină. Sub influența mediatorilor și a

citokinelor secretate de ele sau provenite din celule adiacente, celulele fibroblastice sintetizează matrice extracelulară, contribuind la fibrogeneza locală. Ca stimulatoare ale proliferării sunt enumerate: EGF, IGF-1, PDGF. TGF-ß are rol inhibitor. Funcția de secreție este reprezentată de secreția de colagen (tipurile I, III, IV și V), proces stimulat de TGF-ß, ciclosporină și inhibat de EGF.

b. Celulele interstițiale renomedulare

Sunt elongate, conținând incluziuni lipidice, nuclei lobulați, mitocondrii și aparat Golgi bine reprezentate. Produc cantități importante de PGE_2.

c. Macrofagele renale

Sunt identificate pe baza capacității lor de a fagocita celule micotice omorâte prin căldură. Posedă receptori Fc și esteraze nespecifice. Au capacitatea de fagocitoză a particulelor străine, produc specii de oxigen reactiv și exprimă antigene majore de histocompatibilitate aparținând clasei II.

2. Celulele vasculare

a. Celulele mușchiului neted arteriolar renal

Au activitate creatininkinazică, specifică mușchiului neted și au capacitatea de a secreta și elibera renină; răspund la ANF și bradikinină prin secreție de PG; prezintă activitate endopeptidazică. Se contractă în prezența norepinefrinei sau a AGT II.

b. Celulele juxtaglomerulare secretante de renină

Au formă sferică și conțin numeroase granule globuloase ce se colorează în imunofluorescență cu anticorpi monoclonali antireninici. Secreția lor de renină este stimulată de isoproterenol, forskolină, ciclosporină prin creșterea expresiei AMPc. Endotelina, ANF, vasoconstrictoarele (AGT II, AVP, norepinefrina) au efect inhibitor.

c. Celulele microvasculare endoteliale

Conțin antigen specific factorului VIII și enzimă de conversie a angiotensinei. Au capacitatea de a secreta prostanoizi (în principal PGE_2), proces stimulat de acidul arahidonic, trombină, bradikinină.

Bibliografie

1. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 1987; 253.
2. Bottcher W, Steinhausen M. Microcirculation of renal papilla under normal condition and after temporary ischemia. Kidney Int. 1976; 43.
3. Brenner BM, Schor N, Ichikawa I. Role of angiotensin II in the physiologic regulation of glomerular filtration. Am J Cardiol 1982; 42.
4. Brenner BM, Rector FC. The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 2001.
5. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. Annu Rev Physiol 1987; 49.
6. Bullock J, Boyle J, B. Wang M. Physiology, third edition, Williams & Wilkins, 1995.
7. Ciocâlteu A, sub redacția: Nefrologie, ed. Infomedica, București, 1997.
8. Ciocâlteu Al, Mănescu M, Rădulescu D. Peptidele natriuretice în patologia renală. Infomedica nr 9/10, 1996.
9. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. Kidney Int 1988; 34.
10. Cogan MG, Rector FC Jr. Determinants of proximal bicarbonate, chloride, and water reabsorption during carbonic anhydrase inhibition, Kidney Int 1992; 34.
11. Cohen JJ, Barac-Nieto M. Renal Metabolism of substrates in relation to renal function. Handbook of Physiology, 1973.
12. Drumond MC, Deen WM. Structural determinants of glomerular hydraulic permeability. Am J Physiol, 1994.
13. Edelman CM. Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.
14. Forte JG, Warnock DG, Rector FC Jr. Hydrogen Ion Transport in Epithelia. John Wiley & Sons, New York, 1984.
15. Galen FX, Devaux C, Guyenne T. Multiple forms of human renin. Purification and characterization. J Biol Chem 1979; 254.
16. Greenberg A. Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 2000.
17. Greger R, Lang F, Silbernagl S. Renal Transport of Organic Substances, Kidney Int 1981; 34.
18. Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ. Circulatory Physiology, 1975.
19. Handbook of Physiology, Oxford University Press, Oxford,1992
20. Hayashi K, Epstein M, Loutzenshiser R. Determinants of renal action of atrial natriuretic peptide. Circ Res, 1990.
21. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology, ed 2, Mosby-Year Book,1995.
22. Jamison RL, Kriz W. Urinary Concentrating Mechanism: Structure and Function, WB Saunders, Philadelphia,1982.
23. Jamison RL. Potassium Recycling. Kidney Int. 1987; 31.
24. Kiil F. Renal energy metabolism and regulation of sodium reabsortion. Kidney Int. 1977; 34.
25. Kokko JPP, Tannen RL. Fluids and Electrolytes, WB Saunders Company, 1990.
26. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration. Kidney Int., 1974.
27. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K. Molecular and celular mechanism of endothelin regulation. Circulation 1991; 84.
28. Massry S, Glassock R. Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore,1995.
29. Maxwell MH, Kleeman CR. Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, ed 3 , McGraw-Hill, New York,1980.
30. McKinney TD, Burg MB. Bicarbonate and fluid absorption by renal proximal straits tubules. Kidney Int. 1977; 21.
31. Narins RG. Clinical Disorder of Fluid and Electrolyte Metabolism, ed 5, Mosby, St. Louis, 1994.
32. Nordin BEC. Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism, Raven Press, New York, 1976.

33. Pitts RF. Control of renal production of ammonia. Kidney Int. 1972; 1.

34. Savill J, Johnson RJ. Glomerular Remodelling after Inflammatory Injury. Exp Nephrol 1995; 3.

35. Schlondorff D, Ardailou R. Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. Kidney Int. 1986; 29.

36. Schoolwerth AC. Regulation of renal ammoniagenesis in metabolic acidosis. Kidney Int. 1991; 40.

37. Schrier RW, Gottschalk CW. Disease of the kidney, Little, Brown, Boston,1988.

38. Schultz SG. Basic Principle of Memebrane Transport, 1980.

39. Seldin DW, Giebisch GH. The Kidney, ed2, Raven Press, New York, 1992.

40. Stanton BA, Giebisch G. Potassium transport by renal distal tubule: Effects of potassium loading. Am J Physiol 1982; 243.

41. Steinhausen M, Kucherer H, Parekh N. Responses of in vivo renal microvessels to dopamine. Kidney Int. 1986; 54.

42. Vesely DL. Atrial Natriuretic Peptides, 1992.

43. Zola C, Benigni A, Renzi D, et al. Endothelin and eicosonoid synthesis in cultured mesangial cells. Kidney Int., 1990.

capitolul 3

IMUNOLOGIE ȘI IMUNOPATOLOGIE RENALĂ

Rădulescu Daniela, Ciortea Daniela

I. IMUNOLOGIE GENERALĂ

A. Definiție

Imunitatea reprezintă ansamblul de mecanisme protectoare care asigură integritatea organismului (self-ul) față de substanțele străine și agenții infecțioși (non-self-ul).

B. Mecanisme de apărare specifice și nespecifice

1. Primele mecanisme care intră în acțiune sunt cele nespecifice, prin reacții celulare (fagocitoza) și enzimatice (proteoliza), care încearcă distrugerea imediată a agresorilor. Aceste reacții sunt nespecifice pentru că au loc la fiecare acțiune a agresorului, indiferent de natura sau structura acestuia.

2. Apărarea specifică constă în reacții care se formează mai lent, sunt specifice fiecărui tip de agresor și devin din ce în ce mai intense după fiecare întâlnire cu acesta, oferind o protecție de lungă durată. Reacția imună specifică are loc cu ajutorul unor celule specializate – limfocite (Lf) și produșii acestora (anticorpi și limfokine). Anticorpii (Ac) apar ca răspuns la acțiunea unui agent agresor numit antigen (generator de răspuns imun). Antigenul (Ag) poate induce sinteză de Ac specifici sau implică acțiunea unor Lf activate specific (LfT) neproducătoare de anticorpi.

Reacția imună mediată de Ac circulanți se numește „imunitate umorală".

Reacția imună mediată de Lf activate specific se numește „imunitate celulară".

C. Originea celulelor

Celulele constituente ale sistemului imunitar sunt repartizate în sânge și în organele limfoide. Toate celulele provin din măduva osoasă hematogenă. Capacitatea de recunoaștere a sistemului imunitar se află la nivelul receptorilor specifici (structuri moleculare de recunoaștere), ai căror paratopi sunt capabili să se lege de un situs antigenic (determinant antigenic sau epitop). Fiecare moleculă de Ag este un mozaic de epitopi. Ansamblul sediilor de recunoaștere a țesuturilor limfoide definește „zestrea" imunologică a unui organism, diferită de la o specie la alta, de la un individ la altul.

D. Scurte definiții

1. Epitopul - determinant antigenic, parte din structura unei molecule antigenice, capabilă de a se lega de paratopul unui receptor specific sau al unui anticorp. Ag este format din mai mulți epitopi.

2. Imunitatea naturală - reprezintă rezistența spontană și nespecifică la infecții.

3. Imunitatea dobândită - este imunitatea caracterizată prin specificitatea sa dobândită în cursul vieții organismului.

4. Specificitatea - este definită prin legătura necovalentă a două structuri chimice complementare (legătură stereospecifică): epitopii antigenelor și paratopii structurilor de recunoaștere ale

sistemului imunitar; receptorii limfocitelor T sau B și Ac.

5. Imunitatea activă - starea de protecție față de un agent patogen, secundară răspunsului imunitar la un Ag al aceluiași agent.

6. Imunitatea pasivă - protecție specifică a unui organism care nu a fost expus unui antigen. Această stare este dobândită prin transfer de imunitate.

7. Haptena - determinant definit chimic, susceptibil de a se lega de un anticorp, dar incapabil de a induce singur răspuns imun.

E. Celulele implicate în răspunsul imun

Principalii efectori ai imunității specifice și nespecifice sunt redați în tabelul I.

Tabelul I

	Mecanisme nespecifice	Mecanisme specifice
Factori solubili	- lizozim - complement (C) - proteine de fază acută (ex: PCR) - interferon	- anticorpi
Celule	- celule fagocitare - celule NK (natural killer)	- Lf B sau T
Observații	Nu cresc după infecție	Cresc după infecție

1. Origine

Toate celulele sistemului imunitar provin din celulele sușe pluripotente, urmând două căi principale de diferențiere:
– linia limfoidă duce la formarea Lf;
– linia mieloidă duce la formarea fagocitelor și a altor tipuri celulare.

a. Există două familii de fagocite: monocitele și polinuclearele.

b. Din linia mieloidă mai derivă celule auxiliare:
– plachetele – implicate în sistemul de coagulare și inflamație;
– mastocitele – care au similitudini structurale și funcționale cu granulocitele bazofile.

2. Factorii și celulele implicate în apărarea nespecifică

a. Lizozimul (neuraminidaza) - este o enzimă mucolitică acționând asupra peptidoglicanilor din structura pereților bacterieni. Se găsește în mucoasa respiratorie, digestivă sau în secrețiile salivară, lacrimală, nazală (la nivelul porților de intrare).

b. Complementul (C) - este un complex format din 20 substanțe proteice din plasmă care se activează una pe alta într-o ordine stabilită. Activarea C se poate face pe calea „clasică“ sau „alternă“. Calea clasică de activare este inițiată prin complexe imune (CI). Calea alternă este declanșată de o serie întreagă de factori (polizaharide, molecule de anticorpi, bacterii G (-) și G (+), endotoxine bacteriene, paraziți, levuri etc.). Ambele căi produc „convertaze“ (enzime specifice) care acționează asupra componentei C3 a C și o scindează în două fragmente (C3a și C3b). C3a este un inductor al inflamației. C3b acționează asupra bacteriilor sau a altor celule țintă prin imunoaderență și liză. Există receptori pentru C3b (CR1) pe suprafața granulocitelor neutrofile, a macrofagelor și a celulelor dendritice. Astfel, prin intermediul C3b are loc imunoaderența (atașarea celulelor țintă pe fagocite). Acest fenomen de cooperare cu C a celulelor țintă se numește „opsonizare“. C3b participă și la continuarea activării sistemului C care se termină printr-un complex enzimatic C5-9, asamblat pe suprafața celulei țintă și care se numește „unitate de atac membranar“. O singură moleculă de C3-convertază activează sute de molecule de C3 pe suprafața celulelor.

c. Interferonii (IFN) - sunt specii moleculare de mai multe proveniențe:

IFN α - produs de leucocite;

IFN β - produs de fibroblaști și celule epiteliale;

IFN γ - produs de Lf T.

Infestarea virală celulară crește rapid producția de IFN din celulele infestate, acestea legându-se de receptorii specifici de pe membranele celulelor învecinate și producându-le acestora o stare de rezistență la infestarea virală. Cei mai eficienți în apărarea antivirală sunt tipurile α și β. IFN γ activează macrofagele, Lf B și T, celulele NK și reglează indirect sinteza de Ac. IFN au activitate maximă asupra celulelor speciei care i-a produs (specificitate de specie).

d. Proteina C reactivă (PCR - reacționează cu proteina C a pneumococului) - se fixează pe bacterii sau fungi și facilitează învelirea lor cu C favorizând fagocitoza acestora cu ajutorul granulocitelor și macrofagelor.

e. Celulele NK („natural killer“) - sunt activate de IFN produși de celulele infestate viral și ucid aceste celule printr-un mecanism citotoxic direct. Ele recunosc, cu ajutorul receptorilor, modificările care apar pe suprafața celulelor infestate, se atașază de acestea și le distrug membranele cu ajutorul unor proteine active, eliberate din interiorul granulațiilor lor.

f. Celulele fagocitare mononucleare (monocitele) – celulele suşe mieloide din măduva osoasă dau naştere liniei fagocitare mononucleare care are două funcţii esenţiale, realizate prin două tipuri celulare distincte:

– celulele care prezintă antigenul, al căror rol este acela de a prezenta antigenul limfocitelor specifice;
– macrofagele, care sunt fagocitele „profesionale", al căror rol primordial este de eliminare a Ag.

3. Celule prezentatoare de antigen (CPAg)

Se găsesc în piele, ganglioni limfatici, splină şi timus: rolul lor este de prezentare a Ag celulelor limfoide specifice pentru acel antigen. Prototipul acestui tip celular este reprezentat de celula Langerhans din piele. Celulele prezentatoare de antigen migrează prin vasele limfatice aferente în paracortexul ganglionilor de drenaj, unde se găsesc intercalate numeroase celule T. Aceste celule sunt bogate în Ag din clasa a II-a a CMH, esenţiale pentru prezentarea antigenului celulelor T. Celulele dendritice foliculare, alte celule prezentatoare de antigen specializate se găsesc în foliculii secundari (aria celulelor B) din ganglioni şi splină. Celulele prezentatoare de antigen au fost evidenţiate şi în timus. Aceste celule foliculare reticulare sunt bogate în Ag proprii (Ag clasei a II-a a CMH). Celulele T învaţă să recunoască Ag self-ului şi non-self-ului în timpul perioadei de maturare. Celulele reticulare prezentatoare de antigene ale self-ului joacă un rol în selecţia negativă a celulelor T îndreptate contra self-ului.

4. Polinuclearele

Sunt produse în măduvă într-un ritm de 80 mil/minut şi au o durată scurtă de viaţă (2-3 zile) comparativ cu monocitele/macrofage, care au o durată de viaţă de mai multe luni sau ani. Pot adera de celulele endoteliale şi traversează patul vascular. Nu au specificitate antigenică, dar joacă un rol important în inflamaţia acută şi, împreună cu Ac şi C, în apărarea antimicrobiană. Funcţia principală a polinuclearelor este fagocitoza.

a. Neutrofilele

Conţin două tipuri de granulaţii: lizozomii (sau granulaţii primare), care conţin hidrolaze acide, o mieloperoxidază, lizozim şi granulaţii secundare (sau specifice) care conţin lactoferină. Organismele ingerate sunt incluse în vacuole (fagozomi care fuzionează cu granulele cu activitate enzimatică pentru a forma fagolizozomi).

b. Eozinofilele

Sunt capabile de fagocitoză şi de digestia microorganismelor, dar nu aceasta este funcţia lor principală. Conţin numeroase vezicule intracitoplasmatice, ribozomi, mitocondrii şi microtubuli, ceea ce sugerează o activitate metabolică semnificativă. La un stimul adecvat pot apărea fenomene de degranulare cu eliberarea conţinutului granular în afara celulei. Au rol în imunitatea antiparazitară. Eozinofilele sunt atrase de anumiţi produşi celulari din celulele T, mastocite şi bazofile (factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei FCE-A). Se leagă de anticorpii din clasa IgG şi eliberează prin degranulare o proteină toxică (proteina bazică majoră). Eozinofilele mai produc histaminază şi o aril-sulfatază care inactivează histamina şi, respectiv, SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) - care este constituită din leucotrienele C4, D4 şi E4 produse de mastocite. Aceşti factori diminuă răspunsul inflamator şi reduc migrarea granulocitelor la locul infecţiei.

c. Bazofilele şi mastocitele

Mastocitele sunt asociate celulelor epiteliale ale mucoaselor, iar proliferarea lor este dependentă de celulele T; se găsesc şi în ţesutul conjunctiv, fiind independente de celulele T. Bazofilele şi mastocitele conţin granule cu diverşi produşi (heparină, SRA-A, FCE-A) care sunt eliberaţi prin degranularea indusă de un stimul adecvat. Acest stimul este frecvent un alergen legat de IgE prin receptorii de suprafaţă RFce. Mediatorii eliberaţi prin degranulare sunt responsabili de simptomele alergiei, dar au şi rol în imunitatea antiparazitară.

d. Trombocitele

În afara rolului fundamental din hemostază, trombocitele sunt implicate şi în răspunsul imun, în particular în procesul inflamator. Aceste celule prezintă pe suprafaţa lor produşii clasei I a CMH şi receptori pentru IgG şi IgE. Secundar unei leziuni endoteliale trombocitele aderă şi se agregă la suprafaţa endotelială, eliberând substanţe care cresc permeabilitatea şi factori care activează componente ale C pentru atragerea leucocitelor.

5. Macrofagele

Sunt necesare pentru declanşarea răspunsului imun. Fagocitează Ag, degradându-l parţial, menţinându-i astfel intacţi epitopii pe care îi va expune la suprafaţă, oferindu-i spre recunoaştere limfocitului (fenomenul „prezentării" antigenului).

a. Implicarea macrofagelor în acest fenomen are loc în câteva etape:

– captarea şi fagocitoza nespecifică a Ag de către macrofage;

– prelucrarea parţială a Ag endocitat cu eliberarea unui epitop (este mult mai imunogen decât Ag); această transformare a Ag în epitop este

controlată de un sistem poligenic independent de CMH;

– macrofagul prezintă celulelor imunocompetente determinanţii antigenici (limfocitelor Th specifice sau limfocitelor B, dacă stimularea a fost făcută cu doze optime, şi limfocitelor Ts, dacă stimularea a fost făcută cu doze minime sau maxime);

– celulele monocite-macrofage eliberează mediatori imunoreglatori nespecifici (FAP, FSM, radicali liberi de oxigen, leucotriene, IL-1) cu rol în amplificarea sau supresia răspunsului imun;

– pot controla pe perioade lungi de timp (ani) diverşi determinanţi antigenici, ceea ce induce posibilitatea unui răspuns imun prelungit sau posibilitatea apariţiei toleranţei.

b. Clearance-ul Ag reprezintă dispariţia treptată din circulaţie a unui Ag administrat, prin captarea sa de către macrofagele care-l transportă la organele limfoide. Macrofagele provin din precursori care se diferenţiază şi se maturează până la monocite în măduva osoasă. Macrofagele tisulare („histiocite" în ţesutul conjunctiv) formează o reţea numită sistemul reticulohistiocitar (SRH). În monocite se găsesc mai multe hidrolaze acide, o peroxidază care inactivează ionii peroxidazici apăruţi după distrucţia microorganismelor fagocitate şi enzime esenţiale pentru degradarea intracelulară de microorganisme.

c. Trasformarea monocitului în macrofag se realizează sub acţiunea unor factori de activare, dintre care cel mai important este IFNγ. Modificarea funcţională (în stadiul iniţial sunt intens tumoricide şi au o capacitate redusă de prezentare a Ag) depinde de exprimarea moleculelor CMH clasa II, de producţia crescută de radicali de oxigen şi de secreţia TNF.

d. Alte celule ale sistemului macrofagic implicate în răspunsul imun sunt macrofagele tisulare, celulele Kupffer (ficat), celulele Langerhans (derm), celulele dendritice (în foliculii limfoizi), celulele interdigitate (în zonele paracorticale, T-dependente din foliculii limfatici).

e. Macrofagele activate secretă substanţe solubile numite monokine. Cea mai importantă este interleukina-1 (IL-1), capabilă să producă activarea nespecifică a altor celule: macrofage, Lf T şi B. Are şi efecte generale: febră, anorexie, somnolenţă.

Macrofagele activate secretă şi: IFN (o variantă), C1, C3, C4, factorul B al sistemului C, PG, TNFα (caşectina sau factorul de necroză tumorală). Acesta din urmă activează macrofagele, stimulează secreţia unor limfokine, lizează celulele tumorale şi produce febră. Macrofagele au pe suprafaţă receptori pentru C şi pentru segmentul Fc al moleculelor de Ac (pentru IgG - FcgR; unele din ele au şi receptori pentru IgE - FceR) prin intermediul cărora captează Ag pe care s-au ataşat C şi/sau Ac (imunoaderenţă). Receptorii FcR joacă un rol important în pinocitoza CI, fagocitoza microorganismelor opsonizate, în citotoxicitatea mediată celular dependentă de Ac şi în controlul eliberării unor mediatori ai inflamaţiei. Există trei categorii de receptori:

– FcγRI(CD64) - exprimat numai pe membranele monocitelor circulante şi macrofagelor; afinitate înaltă pentru IgG;

– FcγRII(CD32) - afinitate joasă pentru IgG; exprimat pe membranele mai multor celule: monocite, macrofage, neutrofile, bazofile, eozinofile, Lf T şi B, celule endoteliale;

– FcγRIII(CD16) - afinitate joasă pentru IgG; prezent sub două forme: ca moleculă ancorată pe neutrofile sau ca moleculă transmembranară prezentă în principal pe macrofage şi celulele NK.

Receptorii pentru C sunt reprezentaţi de:

– CR1(CD35) pentru componenta C3, care este implicat în fagocitoză;

– CR3 (sau MAC1) pentru C3bi, care este implicat în adeziunea celulară. CR3 este exprimat pe membrane numai în momentul activării macrofagelor.

– LFA-1 (Ag asociat funcţiei eritrocitare), implicat în aderarea celulară. Monocitele exprimă diverşi markeri de suprafaţă, moleculele CMH clasa II care sunt recunoscute de receptorii CD4 ai Lf Th. Aceste Ag sunt prezente numai pe anumite macrofage şi monocite (după activare). Astfel, macrofagele elimină Ag din organism. Funcţiile macrofagelor sunt fagocitoza şi secreţia de substanţe active. Există o relaţie dublă macrofage-Lf prin oferta de Ag şi secreţia de interleukine. Ca răspuns la IL-1, limfocitele T sau Th secretă IL-2 (substanţă stimulatoare) care activează macrofagele, Lf B şi diversele subtipuri de Lf T (Th, Ts, Tc). Lf B secretă Ac care se cuplează cu Ag, permiţând macrofagelor să elimine aceste Ag prin fenomene de imunoaderenţă. Activarea macrofagelor depinde de stimuli care sunt induşi de ocuparea receptorilor (FcR, CR) şi de lipopolizaharidele bacteriene. Acestea se fixează pe membranele macrofagelor prin intermediul LFA-1. În câteva ore de la stimulare apare secreţia de proteaze neutre, hidrolaze lizozomale şi se elaborează metaboliţi ai acidului arahidonic. Pe măsura transformării monocitului în macrofag se amplifică exprimarea receptorului LFA-1. Cele mai importante funcţii ale macrofagelor sunt prezentarea Ag şi funcţia de celulă efectoare citotoxică.

F. Factori și celule implicate în apărarea specifică

1. Limfocitele sunt generate de celulele stem limfoide din măduva osoasă. Țesutul limfoid reprezintă 2% din greutatea corporală totală. Un număr de Lf mature pot supraviețui mai mulți ani, având rol de celule cu memorie. Pe un frotiu sanguin se observă două tipuri de Lf: unele mici, cu un raport nucleocitoplasmatic crescut și unele mari, cu un raport nucleocitoplasmatic mai mic și cu granulații intracitoplasmatice azurofile. Populația de Lf mici este compusă din Lf T și B.

a. Limfocitele B - limfocitele care se diferențiază și se maturează în bursa lui Fabricius la păsări au fost denumite Lf B. La om, organul cu funcție echivalentă bursei este măduva osoasă. O parte din celulele stem se diferențiază pe loc și vor forma Lf B care vor produce Ac la o stimulare antigenică. Lf B reprezintă 5-15% dintre celulele limfoide circulante și se caracterizează prin prezența pe suprafața lor de Ig care joacă rol de receptori specifici pentru Ag. Majoritatea celulelor B periferice au pe suprafața lor IgM și IgD. În sângele periferic, foarte puține celule au pe suprafața lor IgG, A sau E.

b. Limfocitele T - celulele stem limfoide din măduvă care migrează în timus se diferențiază în Lf T. Unele au funcții unice, cum sunt cele implicate în reglarea răspunsului imun: LfTh (helper), LfTs (supresoare), LfTcs (contrasupresoare) sau cele implicate în funcțiile efectoare, ca LfTc (citotoxice), celulele LAK (lymphokine activated killer cells) și celulele NK (natural killer cells), iar altele au funcții multiple, ca Lf B (sinteză de Ac și prezentarea Ag). Cele două tipuri celulare pot fi deosebite datorită prezenței unor proteine de suprafață, numite „markeri". Acești markeri pot fi detectați cu ajutorul Ac fluorescenți deoarece proteinele membranare se comportă ca un Ag. Acești Ac pot fi produși de un individ al aceleiași specii (alloanticorpi) sau de un individ aparținând altei specii (heteroanticorpi sau xenoanticorpi). Spre deosebire de celulele B, al căror receptor pentru Ag este o Ig, celulele T prezintă o glicoproteină de suprafață. Pe celulele T și B mai sunt detectate și alte Ag de suprafață ca receptori pentru porțiunea Fc a anticorpilor, care au rol în reglarea răspunsului limfocitar. Celulele T conțin hidrolaze acide lizozomale (beta-glicuronidază, fosfatază acidă și alfa naftiol acid esteraza = ANAE).

c. Limfocitele „nule" sau „non B-non T" se diferențiază de celulele T și B prin granulațiile lor intracitoplasmatice. Nu exprimă nici markerii celulelor B și nici pe cei ai celulelor T. Sunt caracterizate de prezența de receptori Fc pentru IgG, au unele caracteristici ale monocitelor și unii markeri ai celulelor T. Ultrastructura lor este tipică pentru limfocit mare cu granulații. O mică parte din celulele „nule" circulante este reprezentată fie de celulele sușe mieloide, fie de celulele T sau B imature. Măduva osoasă și timusul se numesc organe limfoide centrale (OLC) sau principale.

Limfocitele mature trec din OLC în sistemul organelor limfoide periferice (OLP) sau secundare care sunt reprezentate de inelul Waldeyer, Lf din submucoasa arborelui traheobronșic, tractului digestiv, plăcile Payer, Lf din derm și de ganglionii limfatici și splină - în profunzime. Lf circulă dintr-o parte în alta în acest sistem, fenomen cunoscut sub denumirea de „recirculație". Aceasta crește eficiența sistemelor de apărare prin mărirea șansei Lf de a se întâlni cu Ag. Distribuția Lf B și T în OLP se face în zonele B și T- dependente. Acest fenomen a fost denumit „homing" sau „ecotaxie" și se realizează prin receptorii specifici ai limfocitelor. Discordanța observată în cadrul populației limfocitare între structură și funcție este corelată cu faptul că specializarea lor funcțională se datorează unor particularități inframicroscopice, cu exprimarea pe suprafața membranară a markerilor amintiți. Unii dintre acești receptori sunt exprimați numai în anumite stadii de diferențiere, pe perioade scurte de timp, în timp ce alții sunt permanenți. Pentru acești markeri s-a adoptat nomenclatura sistemului CD (cluster of diferentiation) și în prezent se cunosc aproape 130CD.

2. Linia B

a. Diferențierea și maturarea Lf B

Ontogeneza Lf B cuprinde o etapă medulară și o etapă dependentă de Ag.

În etapa medulară angajarea pe linia B începe prin formarea unei celule pre-B cu rearanjarea genelor V-D-J și exprimarea unui Ag de diferențiere B1. Adăugarea unei gene μ (V-D-J) induce apariția de lanțuri μ (fără lanțuri ușoare asociate) intracitoplasmatic (μc). Rearanjările încep pe ambii cromozomi 14, dar se finalizează numai pe unul singur, împiedicând astfel producerea de lanțuri cu specificități diferite în aceeași celulă. Ulterior se rearanjează și genele pentru lanțurile L (k) și astfel, sinteza unui lanț ușor conduce la o celulă B cu IgM intracitoplasmatice (cIgM). Această celulă cu cIgM+ a fost denumită pre-B. Ulterior, IgM va fi exprimată pe suprafață (sIgM) formând celule B imature. Celula B are morfologia unui Lf de talie mică. Ea se blochează în stadiul Go și nu mai suferă nici o diviziune. Celula B matură se caracterizează prin: prezența de IgM și

IgD pe suprafață; prezența antigenelor CMH clasa I și II, CRl, CR2, FRcγ; recunoaște același epitop; poartă același idiotip; folosește aceleași gene VJL și VDJH. Unele celule B suferă, în procesul de maturare, o comutare a sintezei de IgM în altă clasă de Ig (în acestă situație, grupul de gene V-D-J care fusese asamblat cu o genă CH m se va cupla cu alte gene, CH-C γ sau Cα). Acest proces de comutare explică variațiile sintezei de Ac: în răspunsul imun primar predomină secreția de IgM, iar în cel secundar cea de IgG sau IgA.

Modificările survenite ulterior depind de o stimulare sau activare a celulei B - etapa dependentă de antigen. Lf B purtătoare de IgM și IgD membranare dispar în absența stimulării antigenice, iar dacă sunt activate se divizează (expansiune clonală) și conferă o maturare în plasmocite secretante de Ac cu aceeași specificitate (același paratop) ca a Lf B. Activarea poate fi provocată de Ag (selecția clonală pentru Ag) sau de activatori policlonali (substanțe produse de celulele T sau de agenți infecțioși).

Plasmocitul este ultimul stadiu în diferențierea Lf B. El produce 20 000 molecule de Ig pe secundă. Durata sa medie de viață este de circa 5-7 zile. Plasmocitele sunt rar detectate în circulație (aproximativ 0,1% din Lf), fiind localizate în OLP. Anticorpii produși de un plasmocit au o specificitate dată și aparțin unei singure clase de Ig.

b. În cursul maturării lor, Lf B și T își dobândesc receptorii specifici pentru Ag care le permit recunoașterea unei singure specificități antigenice, toată durata vieții lor. Acești receptori sunt foarte asemănători cu Ac produși de celulele limfoplasmocitare. Limfocitele sunt activate atunci când își fixează Ag specific, în prezența celulelor accesorii. Secundar stimulării antigenice specifice, celulele proliferează și se diferențiază în clone celulare: celule efectoare (exemplu - plasmocitele secretante de Ac) și celulele de memorie (se caracterizează prin prezența pe suprafață a IgM sau IgG, IgA, IgE). Atunci când celulele cu memorie sunt din nou stimulate antigenic, ele proliferează și apare Lf secundar (sinteză de Ac specifici mult mai intensă și mai rapidă). Receptorii pentru Ag ai Lf B sunt în număr de 10^4-10^5, cele mai importante izotipuri fiind IgM și IgD (de suprafață).

Activarea Lf, fie prin Ag, fie prin mitogene, induce modificări intracelulare care duc la transformarea Lf în limfoblaste. Celulele T și B sunt activate de mitogeni diferiți. Fitohemaglutinina (FHA) și concanavalina A (Con A) stimulează celulele T, iar mitogenul PWM stimulează atât celulele T, cât și celulele B. Mitogenul Pokeweed (PWM) este o lecitină vegetală care necesită prezența Lf Th pentru a induce o stimulare a Lf B. Foarte multe bacterii sunt activatori policlonali ai Lf B: Stafilococul Cowan l, Salmonella paraB etc. Lipopolizaharidele stimulează celulele B din splină, dar nu și pe cele sanguine.

c. Dintre markerii Lf B, cei mai importanți sunt:

– CD5 - glicoproteină prezentă pe majoritatea celulelor T și pe o subclasă a Lf B (celule BCD5+), care au rolul de a secreta o clasă de Ac (IgM) polireactivi (implicați în patogenia unor boli autoimune) cu afinitate joasă și care reacționează cu o varietate de Ag self sau non-self.

– CD9 - glicoproteină exprimată pe toate Lf B; nu există la Lf T; mai poate fi evidențiată pe limfocite, trombocite și celule endoteliale.

– CDl0 - este exprimat numai pe precursorii celulelor B, având rol de marker de diferențiere.

– CD20 - se află pe toate Lf B și activează Lf B cu trecerea lor din faza G0 în faza G1 a mitozei.

– CD21 - exprimat numai la Lf B din zona marginală a splinei și din țesutul amigdalian; reprezintă receptorul pentru componenta C3 a C și pentru virusul Epstein-Barr.

– CD22 - marker de diferențiere exprimat numai pe Lf B mature circulante.

– CD23 - exprimat numai pe Lf B mature; este receptorul de joasă afinitate pentru IgE, având două subtipuri: FcεRIIa și FcεRIIb. Acesta din urmă este exprimat și pe macrofage, trombocite, eozinofile. Sinteza lui este modulată de IL-4.

– CD24 - este prezent pe toți precursorii Lf B și pe neutrofile.

– CD37 - este exprimat în principal pe Lf B periferice, pe Lf B din centrii germinativi și slab exprimat pe Lf T, monocite și neutrofile.

– CD38 - reprezintă markerul cel mai important al plasmocitelor; este exprimat și pe Lf B din centrii germinativi.

– CDw40 - activează celulele B, cu trecerea lor din faza G1 în faza S a mitozei.

3. Linia T

Prin tehnici de microscopie optică nu este posibilă diferențierea Lf T de Lf B. O modalitate folosită pentru diferențiere se bazează pe capacitatea Lf T de a fixa eritrocitele de oaie. Acest fenomen se realizează prin receptorii lor specifici - CD - cu ajutorul cărora se formează rozete cu aceste eritrocite. Limfocitele T se transformă limfoblastic prin mitogene nespecifice (PHA, Con A și uneori și PWM).

a. Diferențierea Lf T se face în timus dintr-un precursor medular care a migrat în acest organ. La nivelul corticalei timice Lf se multiplică în cea

mai mare parte, dar o parte mor. Celulele care supraviețuiese se diferențiază în timus, unde au loc trei evenimente fundamentale:

– exprimarea Ag de diferențiere grupate în clase de diferențiere (CD);

– exprimarea receptorilor specifici T;

– specializarea funcțională.

Exprimarea antigenelor de diferențiere

Aceste Ag sunt identificate prin Ac monoclonali. Se pot distinge:

– Ag membranare specifice stadiului intratimic - CD6, a căror exprimare tranzitorie dispare o dată cu maturarea Lf T;

– Ag dobândite care persistă la nivelul Lf T periferice (exemplu - CD3 este exprimat pe majoritatea Lf T periferice). Receptorii Lf T (TCR 1 și 2) se asociază complexului CD3 care realizează transducția semnalului format prin recunoașterea și fixarea Ag, formând complexul TCR-CD3.

Există doi receptori specifici pentru recunoașterea CMH:

– CD4 - recunoaște moleculele CMH clasa II;

– CD8 - recunoaște moleculele CMH clasa I.

Acești markeri ai Lf T acționează în asociere cu complexul TCR-CD3, realizând recunoașterea non-self-ului.

Celulele TCR-CD3 sunt împărțite în două categorii, în funcție de exprimarea acestor receptori:

– Lf Th, care sunt celule CD4+;

– Lf Tc/s (citotoxice/supresoare), care sunt celule CD8+ (unde semnul (+) reprezintă faptul că celulele sintetizează receptorul și îl exprimă, iar semnul (-) are semnificația doar a sintezei receptorului fără exprimarea lui).

Celulele TCR1-CD3 sunt rare și au fenotipul CD4-, CD8-, ele fiind distribuite la porțile de intrare a Ag (epiderm, mucoase).

b. Pe suprafața Lf T sunt numeroși receptori:

– CD2 - este receptorul pentru eritrocitele de oaie (T11) și este format din trei epitopi, dintre care T11-1 și T11-2 sunt exprimați numai pe celulele T activate, iar T11-3 se află și pe cele în repaus. T11-2 și T11-3 participă la activarea celulelor T.

– CD4/CD8 - sunt molecule care formează cu TCR-CD3 un complex care participă la recunoașterea Ag și la generarea unor semnale intracelulare care conduc la activarea și stimularea proliferării celulelor T.

CD4 și CD8 recunosc regiunile nevariabile ale CMH clasa I și II, iar TCR-CD3 recunoaște fragmentul rezultat din procesarea Ag care este expus împreună cu CMH pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen. Modificările funcționale ale Lf T ulterioare formării complexului CD4+/ CD8+ TCR-CD3 au loc deoarece receptorii CD4/CD8 sunt cuplați fizic cu protein-tirozinkinaza, care este calea comună de transmitere intracelulară a semnalelor de suprafață și de activare a Lf Th (CD4+) sau a Lf Tc (CD8+).

– CD28 - este un receptor care inițiază sau reglează transducția semnalului pe o altă cale decât cea a TCR-CD23. Este exprimat pe aproximativ 80% din Lf T periferice (95% din celulele CD4+ și 50% din cele CD8+). Se află și pe suprafața Lf B și chiar a plasmocitelor. Acest receptor are două funcții majore: moleculă de aderare; cale de activare a celulelor T.

Stimularea acestui receptor modulează două funcții ale celulelor T: reglarea secreției de limfokine și citotoxicitatea mediată celular. Limfocitele T în repaus nu au funcție citolitică. Stimularea receptorului CD28 conduce la amplificarea exprimării genelor pentru TNF–α și limfotoxină, care sunt direct corelate cu efectul citolitic.

– CD45 - se mai numește LCA (antigen comun leucocitar) și este markerul cu cea mai mare reprezentare pe membrana Lf (ocupă aproximativ 10% din suprafața ei). Este exprimat pe toate celulele hematogene, cu excepția hematiilor și trombocitelor. El se află în corelație funcțională cu complexul TCR-CD3.

Limfocitele T mai au receptori cu rol în adeziunea intercelulară:

– LFA-1 – receptor din familia integrinelor, alături de liganzii săi (MAIC-1 și 2) are rol în adeziunea celulară. Se află pe Lf T și B, dar și pe PMN, macrofage și monocite activate. Aderarea celulară mediată de acest receptor este stimulată de temperatură, necesită un citoskelet intact, este dependentă de energie și necesită prezența de cationi bivalenți (Mg^{++}). Are două funcții esențiale: contribuie la recunoașterea Ag; facilitează migrarea, extravazarea PMN și a limfocitelor în boli inflamatorii.

– MAIC-1 (CD54) are o distribuție restrânsă, iar exprimarea lui este influențată de IL-1, TNF, IFNγ și LPZ.

– MAIC-2 este exprimată mai ales pe celulele endoteliale.

– VLA (Very Late Activation Antigen) reprezintă un grup de receptori implicați în adeziunea celulară care aparțin familiei integrinelor. Sunt distribuiți mai ales pe Lf T cu memorie și mai puțin pe monocite. Funcțiile cele mai importante sunt: de receptori pentru proteinele matricei extracelulare; intervin în adeziunea intercelulară. Acest receptor prezintă șase izotipuri (VLA 1-6), dintre care VLA4 și VLA5 fixează fibronectina, iar VLA6 este receptor pentru laminină.

– LFA3 – (Lymphocyte Function Associated

Antigen 3) este ligandul fiziologic al CD2 de pe suprafața celulelor T, exprimat pe diverse celule țintă și pe membrana celulei prezentatoare de antigen. Complexul CD2-LFA3 are rol în adeziunea intercelulară.

– CD44 - reprezentat pe celulele T, timocite corticale, granulocite și macrofage. Este receptor în aderarea celulară și participă la activarea celulelor T.

Alți receptori ai limfocitelor T:

– CD1 - format din trei molecule (CD 1a, CD 1b și CD 1c) este exprimat pe timocitele corticale și mai puțin pe celulele Langerhans, dendritice și interdigitate. Are rol în instrucția timică a Lf T.

– CD5 - se află pe majoritatea Lf T și pe o parte a Lf B. Are rol în activarea limfocitară.

– CD7 - marker precoce al Lf T periferice (apare în stadiul de protimocit).

– CDw26 - se află pe aproximativ 40% din Lf T periferice.

Repartiția Lf T CD4 și T CD8 variază în diferite situații patologice.

c. Receptorii specifici ai Lf T

Transferul adoptiv al protecției conferite de BCG față de bacilul Koch este specific și se realizează prin intermediul Lf T. Receptorii Lf T (TCR 1 și 2) sunt heterodimeri formați din două lanțuri peptidice α și β și din două lanțuri δ și γ reunite prin punți disulfurice. Fiecare din aceste două proteine conține o porțiune variabilă V și o regiune constantă C.

Lanțul α (49KD) este codificat de cromozomul 14. Lanțul β (43KD) este codificat de cromozomul 7. Genele γ sunt situate pe brațul scurt al cromozomului 7. Lanțul γ este codificat de cromozomul 14. Rearanjarea genoamelor α, β, δ și γ se realizează în cursul maturării intratimice. Cronologia rearanjării celor patru locusuri este γ, δ și apoi β și α, astfel încât TCR1 apare înaintea TCR 2.

• Receptorii TCR 1 sunt formați dintr-un lanț γ și unul δ; sunt exprimați pe Lf imature CD3+CD4-CD8- cu rol în recunoașterea epitopilor derivați din proteinele de șoc caloric.

• Receptorii TCR 2 sunt formați dintr-un lanț a și unul b; sunt exprimați predominant pe Lf T CD3+CD4+ și CD3+CD8+ (aproximativ 70% din Lf T). Recunosc Ag în asociere cu moleculele CMH. Selecția Lf T capabile să recunoască self-ul modificat este realizată în timus. În cadrul instruirii timice, celulele care trec prin acest organ suferă mai multe procese: recombinarea genelor TCR cu obținerea unei bogate informații de recunoaștere Ag, o selecție pozitivă care induce Lf T capacitatea de a recunoaște Ag numai în asociere cu CMH și o selecție negativă în urma căreia sunt eliminate Lf T autoreactive.

La sfârșitul procesului de recombinare genetică pentru TCR, acesta dobândește capacitatea de a recunoaște orice tip de Ag (self sau non-self). Ulterior, o parte din repertoriul TCR este exclusă prin selecția pozitivă și negativă a Lf T.

În cadrul selecției pozitive se observă apoptoza majorității timocitelor (care, în etapa ulterioară, au obținut exprimarea TCR). Printre acestea se numără și celulele care recunosc autoantigenele (cu excepția CMH clasa I și II). Timocitele din etapa precedentă exprimă nu numai TCR-CD3, ci și molecule CD4+ și CD8+, astfel încât contactul timocitelor cu determinanții CMH clasa I sau II de pe suprafața celulelor epiteliale din timus contribuie la orientarea lor funcțională pe liniile helper sau citotoxic/supresoare. În etapa selecției negative, timocitele care au fost selecționate anterior în funcție de CMH suferă un nou contact cu moleculele CMH care, în acest moment, sunt asociate Ag self, eliminându-se astfel clonele de timocite autoreactive.

d. Specializarea funcțională a Lf T

Lf T mature pleacă din timus și migrează în zonele T (timodependente) ale OLP. Ajunse la nivelul corticalei ganglionare, ele traversează venulele postcapilare și se localizează în regiunea paracorticală. O traversare similară a endoteliului acestor venule se produce și la nivelul splinei și al organelor limfoide asociate mucoaselor.

Fenomenul de „homing" sau ecotaxie: Lf T dintr-un organ limfoid poartă Ag membranare specifice care sunt recunoscute de către endoteliul vascular al acestui organ, fapt ce permite penetrarea intratisulară a Lf. Lf T pot migra dintr-un ganglion în altul prin intermediul vaselor limfatice: sosesc la nivelul limfaticelor aferente (marginea convexă a ganglionului) și pleacă prin limfaticele eferente (hilul ganglionului). La nivelul pulpei albe a splinei, Lf T ajung și pleacă prin circulația sanguină fără a mai trece prin cea limfatică. La adult, aproximativ 2×10^9 Lf trec din sânge în limfă în 24 ore. Din 10 Lf care ajung în ganglionii limfatici pe cale sanguină, 9 pleacă pe cale venoasă și 1 pe cale limfatică.

Celulele Th care poartă markerul CD4+ și recunosc Ag CMH clasa II au funcții de amplificare, iar Lf Ts care au markerul CD8+ și care recunosc Ag în combinație cu CMH clasa I au funcții de supresie.

e. Subclasele Lf T

(1) Limfocite T helper

Există cinci subclase de Lf Th = Thp, Tho, Th1, Th2 și Thm, clasificate pe baza subsetului de limfokine pe care le sintetizează și le secretă. Secvența începe de la un limfocit CD4+ sau Thp

(producător) care sintetizează numai IL-2. Secundar stimulării antigenice repetate, acesta se transformă în Tho, care sintetizează și secretă neselectiv toată gama de limfokine (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 și IFNγ). În urma unui proces dihotomic se formează fie Th 1 (care produc IL-2, IFNγ și limfotoxină), fie Th 2 (care secretă IL-4, IL-5 și IL-10).

În reacția Thp ->Th 1 intervin factori favorizanți (IFNγ) și inhibitori (IL-10); reacția Thp ->Th2 este favorizată de IL-10 și inhibată de IFNγ.

Macrofagele și celulele prezentatoare de antigen prezintă Ag de obicei acestor Lf Th.

Cele două subclase limfocitare (Th 1 și Th 2) au roluri diferite în modularea răspunsului imun, deși funcția „helper" le este comună.

- Th 1:
  - funcția de ajutare a Lf B este redusă și poate lipsi, ca urmare a citolizei lor prin eliberarea de IFNγ și limfotoxină;
  - orientează răspunsul imun către o mediere celulară (hipersensibilitate de tip întârziat);
  - contribuie la recrutarea macrofagelor și granulocitelor în zona agresiunii imune;
  - au o influență supresoare asupra sintezei IgG1 și IgE (pentru anumite izotipuri pot avea funcție helper);
  - produc limfotoxină participând la reacțiile de citotoxicitate;
  - sunt importante în răspunsul imun față de microorganismele cu dezvoltare intracelulară;
  - inhibă proliferarea Th 2 prin IFNγ.
- Th 2:
  - au o mare capacitate de a ajuta Lf B;
  - stimulează, prin IL-4, sinteza de Ig în general și pe cea de IgG1 și IgE în special;
  - stimulează proliferarea mastocitelor, IL-3 și IL-4 având rol de factori de creștere;
  - stimulează proliferarea eozinofilelor prin IL-5;
  - prin IL-4 amplifică exprimarea CD23 pe suprafața Lf B (acesta fiind receptorul cu joasă afinitate pentru IgE);
  - rol în răspunsul imun față de microorganisme cu dezvoltare extracelulară;
  - inhibă proliferarea Th l prin IL-10.
- Câteva dintre funcțiile comune Th l și Th 2 sunt:

– stimulează exprimarea Ag CMH clasa II pe membrana Lf B și macrofagelor (Th 2 prin IL- 4) și pe a celulelor prezentatoare de antigen (Th l prin IFNγ);

– sunt implicate în reacții inflamatorii locale: Thl stimulează reacțiile de hipersensibilitate întârziată, în timp ce Th 2 facilitează reacțiile de hipersensibilitate imediată.

(2) Limfocitele T supresoare și contrasupresoare

Limfocitele Ts acționează asupra Lf T sau a Lf B, având rol atât în controlul răspunsului imun celular, cât și în al celui umoral.

Există trei subclase - inductoare, transductoare și efectoare.

Limfocitele Tcs controlează acțiunea Lf Ts într-o manieră inhibitoare. Ele induc neresponsivitatea Lf Th la acțiunea Lf Ts, favorizând astfel exercitarea funcției lor de amplificare. Lf Tcs sunt inactive în absența Lf Th și a celor Ts.

Funcțional, unele Lf Ts sunt Ag-specifice, iar altele sunt idiotip-specifice. Majoritatea sunt CD8+. O parte sunt dependente de CMH I, iar altele de CMH II. Nu toate Th sunt sensibile la acțiunea inhibitoare a Ts. Pentru obținerea unui efect supresor, este necesară cooperarea Lf Ts, Lf Th și Lf B. Fenomenele de cooperare celulară, prezentarea Ag de către macrofage, activarea Lf Th specifice, prezentarea Ag Lf B etc. au loc doar dacă Lf T sunt inactivate. Majoritatea Lf Tcs sunt CD8+.

(3) Limfocitele citotoxice

Limfocitele Tc sunt implicate în citotoxicitatea mediată celular care contribuie la apărarea antitumorală, antivirală. Printr-un TCR, ele fac diferența între celulele self patologice și celulele self normale – prin recunoașterea pe suprafața celulelor patologice a moleculelor CMH modificate, ca self alterat. Această recunoaștere induce expansiunea lor clonală cu activare și proliferare. Markerul caracteristic al Lf Tc este CD8. Diferențierea între Tc și Ts se realizează prin alți markeri. În general, Lf Tc se caracterizează prin expresia CD8+CD28+, iar Ts prin cea a CD8+CD28-. O mică parte din Lf Tc au exprimare CD4+CD28+. Limfocitele TcCD8+ recunosc Ag în asociere cu moleculele CMH clasa I self sau străine, iar Lf TcCD4+ recunosc Ag în asociere cu CMH clasa II. Interacțiunea acestor receptori cu moleculele CMH duce la recunoașterea Ag și la contactul Tc-celulă țintă.

f. Stimularea antigenică a celulelor T

Un Lf T specific circulant poate reacționa cu o celulă (exemplu - mastocit) care prezintă Ag în asociere cu un histotop din clasa II CMH. Această interacțiune antigen-celulă T induce producerea de Lf. Rezultatul acestei acțiuni este o reacție inflamatorie care corespunde modelului hipersensibilității întârziate (tip IV Gell și Coombs: exemplu – IDR la tuberculină cu infiltrat limfoplastocitar). Prezentarea antigenelor Lf T de către macrofage, în asociere cu histotopii clasei II CMH, însoțită de secreție de IL-1 de către macrofage. Aceasta stimulează Lf T care recunosc Ag prezentat și

permit trecerea din stadiul celular G0 în G1. În plus, ele stimulează producerea de IL-2 de către Lf T CD4, factor de creştere pentru Lf T.

G. Sistemul limfoid

1. Organele limfoide centrale (OLC)

a. Timusul

Cortexul conţine majoritatea Lf timice: timocitele corticale proliferează activ şi sunt relativ imature. Timocitele medulare, mai mature, proliferează puţin. Celulele interdigitate (derivate din măduva osoasă) au rol în procesul de recunoaştere a Ag self-ului din timus (antigenele din clasa a II-a a CMH, bine reprezentate, sunt importante pentru procesul de reglare a interacţiunilor dintre celulele sistemului imunitar şi pentru recunoaşterea Ag de către Lf Th).

b. Bursa lui Fabricius şi echivalentul său la mamifere

Limfocitele B umane se diferenţiază iniţial în zonele hematopoietice ale ficatului fetal şi apoi în măduva osoasă fetală şi a adultului. Măduva osoasă a adultului conţine numeroase Lf T şi plasmocite.

2. Organele limfoide periferice (OLP)

După diferenţierea lor în OLC, Lf migrează în OLP. Acestea sunt: splina, ganglionii limfatici, acumulări de ţesut limfoid necapsulat asociat mucoaselor tractului digestiv, respirator şi urogenital.

a. Splina

Pulpa roşie este implicată în distrugerea hematiilor îmbătrânite; pulpa albă corespunde ţesutului limfoid. Celulele T sunt localizate în jurul arteriolei. Celulele B sunt situate în afara acestei zone, organizate fie în foliculi primari nestimulaţi, fie în foliculi secundari stimulaţi, cu centru germinativ. Celulele germinative conţin celule dendritice şi macrofage, cu funcţie fagocitară. În zona marginală care înconjoară aria limfoidă se găsesc macrofage specializate. La fel ca şi celulele dendritice foliculare din foliculii primari, aceste macrofage asigură prezentarea antigenului Lf B. Limfocitele pot intra şi pleca din aria limfoidă periarterială prin intermediul capilarelor provenite din arteriola centrală, situate în zona marginală. În această zonă există Lf T şi B.

b. Ganglionii şi sistemul limfatic

Asigură filtrarea Ag din lichidele interstiţiale şi din limfă. Ganglionul limfatic prezintă trei regiuni: o zonă corticală populată cu Lf B, o zonă paracorticală care conţine Lf T şi o zonă medulară centrală. Zona paracorticală este bogată în celule interdigitate care exprimă pe suprafaţa lor mari cantităţi de Ag din clasa a II-a a CMH. Cordoanele medulare sunt separate prin sinusuri care conţin majoritatea plasmocitelor ganglionare. Medulara conţine şi numeroase macrofage distribuite de-a lungul traveelor conjunctive. O dată cu trecerea limfei din limfaticele aferente în cele eferente, Ag sunt fagocitate de macrofage. Zona corticală conţine agregate de celule B (foliculii primari şi secundari). Centrii germinativi sau foliculii secundari se formează în ganglionii limfatici stimulaţi de Ag timodependente. Zona de proliferare activă este înconjurată de o coroană de Lf. Limfocitele B ale acestei zone sunt bogate în IgD de suprafaţă. Foliculii secundari conţin, în număr egal, celulele dendritice, macrofage, precum şi un număr redus de Lf T şi celule NK, cu rol în dezvoltarea reacţiilor mediate de către Lf B şi, în particular, în formarea memoriei, care reprezintă funcţia majoră a centrilor germinativi.

c. Ţesutul limfoid asociat mucoaselor

Plăcile Payer din ileonul terminal conţin fragmente de foliculi secundari. Epiteliul digestiv care acoperă aceste plăci este specializat pentru transportul Ag în ţesutul limfoid şi pentru deplasarea IgA secretorii în sens invers. IgA secretorii sunt Ac care traversează mucoasele şi care le apără de infecţii.

3. Recircularea limfocitelor

În ganglioni, limfocitele sunt distribuite în zona paracorticală. Anumite Lf, mai ales Lf T, ajung în ganglioni prin limfaticele aferente care, alături de venule, constituie calea principală de intrare a Ag. Limfocitele ganglionare se reîntorc în circulaţie prin limfaticele eferente via canalul toracic, care se varsă în vena subclaviculară stângă. Dacă un antigen pătrunde într-un ganglion deja sensibilizat la acesta, fluxul limfocitar către ganglioni scade în 24 ore. Acestea sunt Lf specifice pentru acest Ag, care sunt reţinute preferenţial în ganglionii de drenaj ai sursei antigenice.

În fiecare oră, 1-2% din totalitatea Lf sunt recirculate. Efectul major al acestui proces este reprezentat de recunoaşterea antigenică de către Lf specifice, în cadrul OLP.

H. Structura şi funcţia anticorpilor

Imunoglobulinele (Ig) sau Ac sunt glicoproteine prezente în serul şi lichidele interstiţiale ale mamiferelor, fiind produse atunci când sistemul imunitar al gazdei este în contact cu Ag. Se leagă specific de Ag care a indus producerea lor. Ac sunt sintetizaţi şi secretaţi de Lf B după stimularea antigenică a acestora şi transformarea în plasmocite.

1. Clasificarea și funcțiile imunoglobulinelor

Clase de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD și IgE.

Structura de bază comună tuturor Ig este reprezentată de două lanțuri polipeptidice ușoare și două lanțuri polipeptidice grele, unite prin punți disulfurice. Clasa și subclasele unei Ig sunt determinate de tipul de lanț greu. Astfel, IgG umane au patru subclase (IgGl, G2, G3 și G4) și au lanțuri grele numite γl, γ2, γ3 și γ4. Mai sunt cunoscute două subclase de Ig (IgAl și IgA2).

a. Ig G - majoritare în serul uman, reprezentând 70-90% din totalul Ig, au o greutate moleculară de 146kD. IgG sunt repartizate uniform în compartimentele intra- și extravasculare. IgG reprezintă majoritatea Ac răspunsului secundar. Au o durată de viață de aproximativ 21 zile.

(1) IgG1:

– 66% din IgG totale;
– se fixează strâns pe celulele țintă;
– au capacitate medie de activare a C;
– traversează placenta.

(2) IgG2:

– 23% din IgG totale;
– sunt slab activatoare de C.

(3) IgG3:

– 7% din IgG totale;
– sunt intens activatoare de C;
– se fixează strâns pe celule.

(4) IgG4:

– 4% din IgG totale;
– sunt lipsite de capacitatea de activare a C;
– au activitate reaginică (prin componenta Fc se fixează pe membrana mastocitelor și bazofilelor).

Câteva din funcțiile IgG sunt:

– rol în apărarea antibacteriană - aglutinare, liza germenilor, neutralizarea endotoxinelor bacteriene, funcția de opsonine;
- eliminarea Ag (IgG și autoanticorpii tip IgG participă la menținerea stării de toleranță și la eliminarea autoantigenelor alterate).

Receptorii pentru IgG sunt: FcγRI, RcγRII și FcγRIII și ei sunt implicați în:

- pinocitoza CI;
- fagocitoza particulelor acoperite de Ac IgG;
- citotoxicitatea mediată celular dependentă de Ac (ADCC).

Exprimarea FcγRI este amplificată de IFNγ care se găsește mai ales pe monocite și macrofage.

FcγRII se află pe monocite, macrofage, neutrofile, bazofile, eozinofile, celule endoteliale, Lf B și T.

FcγRIII se găsește sub două forme, ca receptor transmembranar (FcγRIII-TM) pe macrofage și pe celulele NK, și ca receptor atașat pe neutrofile.

b. IgM - reprezintă aproximativ 10% din Ig totale. Molecula are o structură pentamerică, fiecare lanț greu având o greutate moleculară de aproximativ 65kD, ansamblul ajungând la 970kD. Această proteină cu localizare în compartimentul intravascular este majoritară printre Ac dirijați împotriva agenților infecțioși. Durata de viață este de aproximativ l0 zile. Producția zilnică este de 4mg/kgc.

Proprietăți ale IgM:

– nu traversează placenta;
– activează intens C;
– nu au activitate reaginică;
– se fixează prin Fc de diverse membrane celulare (macrofage, Lf, granulocite);
– nu se cunosc încă funcțiile IgM1 și IgM2;
– sunt caracteristice răspunsului imun primar.

c. IgA - reprezintă 15-20% din Ig serice. Mai mult de 80% din IgA umane sunt sub formă de monomeri tetrapeptidici. IgA este Ig majoritară din secrețiile seromucoase ca: saliva, secrețiile traheobronșice, colostrul, laptele și secrețiile genito-urinare. IgA secretorie (IgAs) care poate aparține unei subclase sau alta, există în principal sub formă de dimer 11S cu o greutate moleculară de 385kD; este protejată de proteoliză datorită combinației cu o altă proteină, piesa secretorie.

(1) IgA serice:

– au o greutate moleculară de 174kD;
– producția zilnică este de 25 mg/kgc;
– durata de viață este de 10-12 zile;
– nu traversează placenta;
– nu activează C pe calea directă;
– 90% sunt IgAl.

(2) IgA secretorii:

– cea mai mare parte sunt IgA2.

Funcțiile IgA:

– intervin în apărarea antibacteriană la nivelul mucoaselor;
– sunt implicate în menținerea toleranței.

d. Ig D - reprezintă 1% din Ig plasmatice. Este prezentă în cantitate mare în membranele majorității Lf B circulante. Are o greutate moleculară de 175KD. Producția zilnică este de 0,4mg/kgc. Durata de viață este de aproximativ 6 zile. Alături de IgM are funcție de receptor pentru Ag la suprafața Lf B, contribuind la activarea acestor celule. Se atașează pe membranele Lf Th la nivelul FcR contribuind la activarea lor, aceste celule eliberând

receptorul lor pentru FcIgD, care se poate fixa pe membrana Lf B, pe care le activează.

e. IgE - în ser există urme fine de Ig E, fiind prezentă pe membranele bazofilelor și mastocitelor. Joacă un rol în imunitatea antiparazitară. Întotdeauna sunt asociate bolilor cu hipersensibilitate imediată. Nu traversează placenta. Nu activează C. Se fixează prin Fc pe FcR aflați pe bazofilele circulante și mastocitele tisulare. Se mai pot fixa pe FcεR aflat pe macrofage, eozinofile, Lf. Producția lor este strict influențată de Thl (o inhibă prin IFNγ) și Th 2 (o stimulează prin IL-4) și este controlată prin receptorul lor CD23 aflat pe Lf B.

Receptorii:

FcεRI - are înaltă specificitate și se află doar pe mastocite și bazofile.

FcεRII (CD23) - au joasă afinitate și se află pe Lf B activate, Lf T, eozinofile, trombocite, celule Langerhans, celule dendritice.

Diversitatea structurală a diferitelor clase sugerează că Ig, în afara funcției primordiale de legare a Ag, mai au și alte funcții biologice diferite, în cadrul fiecărei clase.

2. Structura anticorpilor

a. Generalități

Ig sunt formate din patru lanțuri polipeptidice: două lanțuri ușoare și două lanțuri grele. Lanțurile ușoare (25kD) sunt comune tuturor claselor. Lanțurile grele (50-77kD) variază în cadrul claselor și subclaselor. Aceste lanțuri sunt legate covalent sau necovalent pentru a forma o structură tetrapeptidică (două lanțuri ușoare identice și două lanțuri grele identice). IgG, D și E există doar sub formă de monomeri tetrapeptidici; IgA sub formă de monomeri sau polimeri; IgM sub formă de polimeri de cinci unități atașate. Există două tipuri diferite de lanțuri ușoare, k și λ. Ele pot fi diferențiate prin antigenicitatea lor (antiserurile pot recunoaște un lanț fără a-l recunoaște pe celălalt). Fiecare tip de lanț ușor se poate combina cu fiecare tip de lanț greu, dar o moleculă de Ig are două lanțuri ușoare de același tip și nu există molecule hibride.

b. Structură

Imunoglobulinele sunt constituite din trei fragmente diferite structural:

- Două fragmente Fab (antigen binding) identice, formate din extremitatea aminoterminală a lanțurilor grele (H) și câte un lanț ușor (L), unite prin punți disulfurice. Fab recunoaște și formează legături cu Ag în situsul combinativ antigenic din extremitatea N-terminală a ambelor lanțuri (H și L);

- Un fragment Fc (cristalizabil) format din regiunea carboxi-terminală a lanțurilor grele. El poartă specificitatea antigenică a fiecărei clase și subclase de Ig, cât și cea mai mare parte a situsurilor funcționale. Scindarea cu pepsină a moleculei Ig la capătul carboxi-terminal al lanțurilor grele duce la formarea unui fragment F(ab')2 format din cele două lanțuri L și extremitatea amino-terminală a lanțurilor H. Acest fragment interacționează cu Ag prin fixarea lui la doi determinanți ai acestuia. Extremitatea carboxi-teminală a lanțului L se numește regiunea C_L (constantă), iar cea amino-terminală este regiunea V_L (variabilă). Molecula de IgG este exemplul tipului de structură de bază a anticorpilor. Lanțul ușor al unei IgG are două punți disulfurice intercatenare, una la nivelul regiunii variabile și una la nivelul regiunii constante. Lanțul greu (γ), de două ori mai lung, are patru punți disulfidice intercatenare. Fiecare punte disulfurică permite formarea unei bucle peptidice alcătuită dintr-o serie de regiuni globulare cu structuri secundare și terțiare foarte asemănătoare. Fiecare buclă peptidică reprezintă partea centrală a unui domeniu format din 110 aminoacizi. Pentru lanțul ușor, aceste domenii sunt numite V_L și C (pentru regiunile variabilă și constantă). Regiunea aminoterminală a lanțului greu se numește V_H, iar regiunea constantă a lanțurilor γ, α și δ este formată din trei regiuni: C_{H1}, C_{H2} și C_{H3}. Lanțurile m și e au un domeniu suplimentar, C_{H4}. Se folosește un nomenclator pentru descrierea domeniilor diferitelor clase; de exemplu Cγl, Cγ2 și Cγ3 pentru IgG, Cμl, Cμ2, Cμ3 și Cμ4 pentru IgM.

3. Bazele genetice ale diversității anticorpilor

Sunt descrise trei tipuri de variabilitate a anticorpilor:

a. Variabilitatea izotipică - genele variantelor izotipice sunt prezente la toți indivizii unei specii animale.

b. Variabilitatea allotipică - reprezintă variația genetică în cadrul unei specii. Allotipurile sunt, cel mai frecvent, variante ale regiunilor constante ale lanțurilor grele.

c. Variabilitatea idiotipică - variațiile din domeniul variabil (în special în regiunile numite hipervariabile) sunt responsabile de existența idiotipurilor. Idiotipul este specific unei singure clone (idiotip privat); totuși, clone diferite pot exprima același idiotip (idiotip public sau recurent).

4. Funcțiile efectoare ale anticorpilor

Principala funcție a Ac este de legare a Ag.

Activarea C este mecanismul efector cel mai important pentru IgGl și IgG3. După legarea Ag,

IgM, IgGl și IgG3 pot activa cascada enzimatică a C, în timp ce IgG2 sunt puțin eficace, iar IgG4, IgD și IgE nu pot realiza acest lucru.

La om, toate IgG traversează bariera placentară și conferă nou-născutului o imunitate pasivă.

5. Relații structură - funcție

În prezent nu se cunosc încă toate situsurile efectoare ale imunoglobulinelor. Principala funcție a Ig, de legare a Ag, este realizată specific de componenta lor Fab. Funcțiile biologice (fixarea și activarea C, citoliza, transferul transplacentar) sunt realizate de componenta Fc. Subunitatea Clq a C interacționează cu domeniul Cγ2 (în cazul IgG); un situs care controlează catabolismul moleculei de Ig se află localizat în același domeniu. După fixarea Ag, IgG1, IgG3 și IgM activează intens C, IgG2 mai slab, iar IgG4, IgD, IgE și IgA nu-l activează. Declanșarea cascadei C este mai eficace dacă IgG leagă Ag bivalente.

Unele Ig se leagă de diverse suprafețe celulare la nivelul receptorilor pentru fragmentul Fc (FcR). Ele se pot lega în absența Ag (Ac citofili) sau în prezența lui (Ac opsoninici). IgE este cea mai intens citofilă. Ac opsoninici sunt: IgG, IgM și o parte IgA.

I. Complexul major de histocompatibilitate

O regiune particulară a genomului joacă un rol extrem de important în procesul de rejet. Complexul Major de Histocompatibilitate (CMH).

La om, acesta se numește HLA (Human Leucocyte Antigen) și se află pe brațul scurt al cromozomului 6. HLA ocupă 1/300 din genom și conține mai multe gene individuale. CMH mai este implicat, prin proteinele pe care le codifică, în numeroase aspecte ale recunoașterii imune, cum ar fi interacțiunea dintre Lf și celulele prezentatoare de antigen sau în interacțiunea dintre diferitele celule limfoide.

1. Transmiterea genelor CMH

CMH este un sistem multigenic și multialelic (pentru fiecare genă sunt mai multe alele posibile). Exprimarea genelor CMH este codominantă. Sunt exprimate simultan două haplotipuri paterne și materne. Copiii aceluiași cuplu au 25% șanse să posede aceleași gene CMH, 25% șanse să nu aibă nici un haplotip comun și 50% șanse să aibă un haplotip comun. Datorită numărului mare de gene al CMH și polimorfismului lor, într-o populație normală există un mare număr de haplotipuri diferite.

2. Antigenele CMH

Deoarece multe proteine codificate de CMH au fost identificate prin analize serologice, ele au fost denumite Ag ale CMH. Majoritatea lor sunt prezente în membrana plasmatică. Antigenele CMH sunt clasificate în trei categorii:

a. proteinele de clasa I - sunt reprezentate de două polipeptide. Cel mai lung este un polipeptid glicozilat (circa 45kD) asociat necovalent cu un peptid neglicozilat (β_2 microglobulina = 12kD, care este codificată de CMH). β_2 microglobulina se găsește în proporții egale, în stare liberă în ser și în urină, sub forma unui peptid globular care are o structură terțiară similară unui domeniu al regiunii constante a Ig. Ea este asociată necovalent cu al treilea domeniu al lanțurilor grele din această clasă, la nivelul feței externe a membranei plasmatice. Gena pentru β_2 microglobulină este situată pe un alt cromozom al CMH.

b. proteinele de clasa II - sunt reprezentate de două polipeptide asociate necovalent, numite lanțuri α și β. Lanțul cel mai scurt are situsuri alloantigenice și două lanțuri purtătoare de zaharide. Examenul peptidelor α și β izolate, ale Ag HLA-D la indivizii cu haplotipuri diferite, indică faptul că majoritatea variațiilor allotipice se găsește la nivelul lanțurilor β.

c. proteinele de clasa III - conțin componente ale complementului codificate de CMH.

La om, regiunile principale sunt D, B, C și A. Regiunile A și B codifică moleculele de suprafață recunoscute de celulele Tc. Regiunea D conține genele care codifică proteinele de clasa II implicate în cooperarea celulară (există patru loci DR, DQ, DP și DO). Majoritatea celulelor nucleate exprimă Ag regiunilor A, B și C în cantități variabile, în timp ce Ag codificate de regiunea D au o distribuție mai restrânsă. Antigenele acestei regiuni sunt exprimate pe Lf B, macrofage, monocite și pe anumite celule epiteliale. Anumite Ag sunt exprimate și pe celulele Ts.

3. Variații structurale ale antigenelor CMH

Antigenele HLA din clasele I și II sunt definite serologic cu ajutorul alloanticorpilor, prin reacții de citotoxicitate pe panele de Lf totale (Ag HLA clasa I) sau de Lf B (Ag HLA clasa II) în prezența C. Cu ajutorul acestor antiseruri pot fi definiți determinanți antigenici comuni diferitelor molecule din clasa I („specificitate publică") și determinanți antigenici proprii fiecărei molecule din această clasă („specificitate privată").

4. Funcțiile antigenelor CMH

Antigenele CMH intervin în fenomenele de comunicare intercelulară ale Lf T cu celelalte celule, fiind esențiale în procesele de recunoaștere imună. Celulele Tc recunosc moleculele HLA-A și B purtate de celule străine și, împreună cu ce-

lulele Th, distrug celulele străine.

a. Restricția allogenică

Celulele infectate viral poartă antigenele pe membrana lor plasmatică. Lf Tc nu pot liza o celulă țintă infectată viral, pentru că aceste două tipuri celulare prezintă o identitate de Ag HLA clasa I. Recunoașterea Ag viral de către Lf Tc privește asocierea Ag viral cu histotipul HLA clasa I. Prezentarea unui asemenea Ag Lf Th necesită și o prezentare simultană de Ag HLA clasa II. Majoritatea celulelor infectate viral poartă Ag virale pe membrana lor plasmatică. Mecanismele acestei duble recunoașteri, a Ag virale și a celor ale CMH de către celulele Tc, sunt incomplet elucidate. Celulele Tc pot recunoaște independent Ag virale și pe cele ale CMH sau pot recunoaște combinația lor de pe membrana celulară care modifică molecula din CMH (ipoteza „self-ului modificat").

b. Educația intratimică a Lf T

Limfocitele T „învață" să recunoască self-ul la nivel timic („educație timică"): un Ag străin este întotdeauna recunoscut ca „self modificat".

CMH este implicat în majoritatea reacțiilor de recunoaștere imună. Moleculele CMH prezintă secvențe omoloage cu alte molecule implicate în recunoașterea imună și care derivă dintr-un sistem molecular comun.

J. Reacția antigen-anticorp

Structura în Y a moleculelor de Ig reflectă natura lor bifuncțională; în timp ce domeniul V alcătuiește situsul de legare a Ag, domeniul C permite interacțiunea lor cu celulele. Domeniile C nu participă la legarea Ag, dar conformația lor și existența regiunii de joncțiune permit combinarea moleculelor de Ac cu determinanți antigenici distincți.

1. Legătura antigen - anticorp

Anumite segmente peptidice ale domeniilor V au structuri primare diversificate. Studiile radiocristalografice au demonstrat că acestea sunt aminoacizi ai regiunilor hipervariabile care se leagă de Ag. Alți aminoacizi ai domeniilor V constituie un „schelet" („framework") care nu participă la legarea Ag, ci joacă un rol important în „plierea" lanțurilor acestor domenii și în conservarea integrității situsului anticorpilor. Determinantul antigenic și situsul Ac trebuie să posede structuri complementare capabile de a se combina, astfel:

- există grupări atomice adecvate pe moleculele de Ag și Ac;
- forma situsului Ac se poate adapta Ag pentru a putea forma simultan mai multe legături necovalente.

2. Afinitatea anticorpilor

Forța de legare Ag -Ac a fost numită afinitatea anticorpilor.

3. Afinitatea și aviditatea

Anticorpii, cu cele patru lanțuri polipeptidice, au două situsuri combinative pentru Ag, ceea ce le permite să se lege plurivalent. O haptenă nu are decât un singur determinant antigenic. Microorganismele au pe suprafața lor un număr mare de determinanți antigenici, formând Ag multivalente. Aviditatea reprezintă forța cu care un Ac multivalent se leagă de un Ag multivalent. Afinitatea reprezintă forța cu care un singur situs anticorpic se leagă de un determinant antigenic unic.

4. Specificitatea anticorpilor

Reacțiile Ag - Ac sunt reacții specifice: situsurile de combinare ale Ac dirijați împotriva determinanților unui Ag nu sunt complementare cu cele pentru un alt Ag. Specificitatea unui imunoser rezultat din acțiunea unei populații distincte de Ac constă în aceea că fiecare Ac reacționează cu diferite regiuni ale moleculei de Ag. Dacă anumiți determinanți ai unui Ag A sunt comuni cu cei ai unui Ag B, o parte din Ac dirijați împotriva Ag A va reacționa și cu Ag B. Aceasta se numește reacție încrucișată. O moleculă de Ac poate avea o structură complementară pentru Ag diferite. Aceste Ag intră în competiție pentru același situs anticorpic, astfel încât fiecare dintre ele va ocupa o poziție diferită în interiorul situsului. Situsurile de legare capabile de a se lega specific cu mai mult de un determinant antigenic sunt numite situsuri polispecifice (sau polifuncționale). Specificitatea unei populații de Ac nu rezultă din aceeași specificitate unică, a diferitelor molecule de Ac, ci din existența unui număr mare de Ac polispecifici care au situsuri capabile de a se combina cu un același Ag. Reactivitatea acestor Ac față de un Ag dat este foarte puternică, iar pentru alte Ag este foarte slabă.

5. Importanța fiziologică a anticorpilor cu înaltă și slabă afinitate

Reacțiile biologice în care participă Ac cu afinitate înaltă sunt mai eficace:

- hemaglutinarea;
- hemoliza;
- fixarea complementului;
- reacția cutanată anafilactică pasivă;
- eliminarea Ag pe cale imună;
- leziuni membranare;
- neutralizarea virusurilor;
- protecția antibacteriană;
- inactivarea enzimatică.

Complexele Ag - Ac cu Ac cu înaltă specificitate persistă în sângele circulant şi se depozitează pe membrana bazală a glomerulului (MBG) renal ducând la alterarea progresivă a funcţiei renale. Complexele imune (CI) cu afinitate slabă sunt eliminate rapid şi trec prin circulaţia din mezangiu fără modificări notabile asupra funcţiei renale. Deşi afinitatea Ac este un parametru important al principalei sale funcţii (legare a Ag), alte proprietăţi biologice ale lor depind de clasa şi subclasa din care fac parte.

K. Complementul (C)

Inactivarea unui Ag de către Ac necesită intervenţia C, ansamblu complex de proteine, din care majoritatea sunt proteaze. Peptidele cu greutate moleculară mică eliberate în condiţiile intrării în joc a cascadei complementare (activarea secvenţială a enzimelor C) au câteva efecte asupra celulelor inflamaţiei, efecte reunite sub termenul generic de „activare celulară". Sistemul C are trei funcţii esenţiale:

- opsonizarea microorganismelor şi CI;
- activarea fagocitozei (prin macrofage şi neutrofile);
- citoliza celulelor ţintă.

Rolul C este de coroborare a mecanismului de apărare specifică (imunologică) cu cel al apărării nespecifice (inflamator). Cascadele enzimatice intră în joc prin activarea precursorilor care se fixează pe membrane biologice. Fiecare precursor enzimatic este activat printr-o componentă a complexului precedent, proteaze înalt specializate care clivează din precursorul inactiv un fragment mic (notat cu a), care rămâne în faza fluidă şi un fragment mare (notat cu b) care se ataşează membranei non-self. Fiecare enzimă poate activa numeroase molecule ale precursorului, realizându-se amplificarea procesului, formând astfel o cascadă de amplificare analogă celei din procesul coagulării şi fibrinolizei. Principala diferenţă constă în faptul că sistemul C este legat de membrane sau complexe imune.

1. Proteinele complementului

a. Proteinele căii clasice

Proteinele căii clasice sunt numerotate de la C1 la C9, iar secvenţa lor de activare este: C1,4,2,3,5,6,7,8,9. Majoritatea lor sunt β-globuline cu greutate moleculară de 200kD şi sunt formate din două lanţuri peptidice unite prin punţi disulfurice. Principalele excepţii sunt C4, format din trei lanţuri peptidice şi C1 cu structura sa unică. Există un inhibitor proteazic al căii clasice care inhibă specific proteazele Cls şi Clq. Proteinele C reprezintă o fracţiune importantă de β1 şi β2 globuline. Concentraţia serică a C3 foarte crescută (600-1800 mg/l) şi fixarea lui este reacţia principală din secvenţa activării C, analogă transformării fibrinogenului în fibrină din cursul coagulării. Toate componentele C pot fi sintetizate de monocite sau macrofage. Majoritatea componentelor serice este elaborată în hepatocite. C1 poate fi sintetizată şi de celulele epiteliului digestiv, iar C6, C7, C8 şi C9 pot fi sintetizate de limfocite.

b. Proteinele căii alterne

În această cale, numită de amplificare, se produce clivarea directă a C3 în C3b independent de calea clasică. Proteinele acestei căi sunt β-globuline cu greutate moleculară mare (100-200kD), cu excepţia factorului D. Mai fac parte din această cale două proteine, inhibitorii (β1 H şi C3 INH) cu rol principal în clivarea C3.

Calea alternă oferă o imunitate „înnăscută" nespecifică, în timp ce calea clasică conferă o imunitate „adaptativă" specifică, cu „memorie". Prima etapă care conduce la fixarea C3 în secvenţa clasică este formarea complexului Ag - Ac (IgG sau Ig M). În calea alternă, fixarea C3 nu necesită prezenţa Ac, ea fiind iniţiată de către glucidele din membrana celulară a microorganismelor. Calea alternă poate furniza un mecanism de activare a C3 ori de câte ori cantitatea de Ac specifici disponibilă este insuficientă (de exemplu după o primoinfecţie).

2. Calea clasică de activare a complementului

Secvenţele evenimentelor care compun această cale sunt reprezentate de etapele de recunoaştere, activare enzimatică şi atac membranar, care conduc la distrugerea celulelor. Unitatea de recunoaştere a sistemului C este complexul C1.

a. Fixarea C1 pe imunoglobuline

Complexul proteic C1 este format din trei subunităţi - Clq, Clr şi Cls - unite prin punţi de Ca^{2+}. Fixarea sa de Ig se face prin subcomponenta Clq. Celelalte două subcomponente, Clr şi C1s nu se leagă de Ig, dar sunt implicate în activarea ulterioară a căii clasice. Singurele subclase de Ig care pot fixa C1 sunt IgGl, IgG3 şi IgM; pentru IgM, o singură moleculă este capabilă de a fixa C1, în timp ce pentru IgG sunt necesare două molecule pentru această fixare. Molecula de Clq are mai mulţi receptori pentru Ig. Situsurile de activare ale C lq sunt situate la nivelul C_{H2} al IgG şi C_{H4} al IgM. Activarea Clq constă într-o modificare conformaţională în regiunea ei globuloasă, care este transmisă componentei Clr. C1r şi C1s ataşat de Clq sunt activaţi secvenţial. Clr şi C1s au activitate enzimatică specifică, dar diferită. Cls este substratul pentru Clr. Cls activează C4 şi C2.

b. Fixarea și activarea C4 și C2 de către complexul Clqrs

Cls detașează un peptid C4a din extremitatea N-terminală a lanțului a al C4, rămânând un fragment mare numit C4b. Această reacție are loc în plasmă la nivelul situsului catalitic al Cls. Ea este eficace, dar legarea moleculelor C4 de membrane este slabă (mai puțin de 10%). C4b se leagă foarte aproape de situsul său de activare fie pe complexul Clqrs, fie la nivelul membranei eritrocitelor adiacente. Moleculele de C4 nefixate se inactivează în majoritate prin pierderea situsului lor activ. C3 este slab proteolitic pentru C2 intact liber, dar foarte activ asupra C2 în complex cu C4b în prezența ionilor de Mg^{2+}. Reacția are loc numai în cazul în care complexul C4bC2 se formează lângă Cls. Se eliberează un mic fragment C2a și un fragment mai mare C2b, care se unește cu C4b pentru a forma enzima C4bC2b al cărui situs catalitic se găsește probabil pe peptidul C2b. Fixarea și activarea C2 este ineficace. Enzima C4bC2b este instabilă și se inactivează datorită eliberării și inactivării C2b, cu un T 1/2 de 5 min. la 37° C.

În acțiunea Cls asupra C4 și C2 și pentru stabilizarea complexului C4b2b intervin doi factori principali. Primul este inhibitorul de C1 esterază sau α2-neuraminoglicoproteina care se leagă stoechiometric de Cls sau Clr. Această reacție tempereză efectul excesiv al C1 liber asupra C4 și C2 în faza lichidă. C4b legat de membrană este sensibil la acțiunea inactivatorului C3b, care distruge situsul acceptor pentru C2.

c. Acțiunea complexului C4b2b asupra C3 pentru formarea C4b2b3b

Complexul C4b2b, numit și „convertaza căii clasice" detașează un peptid, C3-anafilatoxina, din extremitatea N-terminală a peptidului C3, relevând un sediu de legare pe fragmentul mai mare C3b. Moleculele de C3b sunt activate și fixate în apropierea complexului C4b2b. O moleculă de C3b se combină cu C4b2b pentru a forma complexul proteolitic al secvenței complementare.

d. Acțiunea C3b asupra C5

C3b clivează un peptid de 15kD, C5a, din lanțul a al C5 pentru amorsarea fixării C5b și pentru formarea complexului de atac membranar. C4b2b3b formează un strat macromolecular opsonizant pe hematii sau pe alte particule țintă, favorizând aderența imună prin receptorii C3b situați pe celulele fagocitare.

e. Aderența imună prin C3b (sau C4b)

Formarea unei pelicule de C3b pe particulele țintă reprezintă funcția biologică principală a C. Receptorii pentru C3b sunt prezenți pe neutrofile, eozinofile, monocite și macrofage. Orice particulă acoperită de C3b aderă puternic de celulele fagocitare. C3b singur nu este capabil să inducă fagocitoza numeroaselor bacterii cu virulență slabă, în special a acelora ale căror endotoxine sunt lipsite de lanțurile laterale polizaharidice somatice (așa-numitele forme rugoase). Macrofagele activate, a căror densitate de receptori de suprafață pentru C3b este mult mai mare decât a monocitelor, au o activitate de aderență imună și de fagocitoză foarte mare. Ele pot ingera celulele învelite doar cu C3b. Rolul C3b se extinde și asupra altor reacții celulare efectoare: acoperirea cu C3b a celulelor țintă învelite de IgG crește activitatea celulelor citotoxice. Efectele acoperirii cu C3b sunt rezumate astfel:

– facilitează aderența bacteriilor, a virusurilor și a neutrofilelor pe monocite și macrofage;

– facilitează ingestia anumitor bacterii de către neutrofile și monocite;

– facilitează ingestia de către macrofagele activate;

– cresc fagocitoza indusă de IgG și citotoxicitatea celulară IgG dependentă.

Pentru majoritatea celulelor efectoare care sunt lipsite de receptori pentru IgM, fixarea C3b (pe particulele țintă) este un element opsonizant critic al fazei precoce a răspunsului imun primar. Atunci când apar IgG cu aviditate înaltă, efectele opsonizante ale C3b sunt de importanță mare, astfel că legăturile multivalente ale IgG cu receptorii Fc pot induce fagocitoza. Învelirea cu C4b are efecte similare celor cu C3b, dar mai puțin intense.

f. Formarea anafilatoxinelor

Clivarea extremităților N-terminale ale lanțurilor a ale C3 și C5 produce C3a și C5a. Clivarea C3 se produce prin C3 convertaza din calea clasică (C4b2b) sau din cea alternă (C3b-B). C5a este detașat din C5 cu ajutorul convertazei din calea clasică (C4b2b3b) sau din cea alternă (C3b-Bb-3b).

g. Efectele biologice ale C3a

C3a administrat intravenos sau intradermic induce contracția celulelor endoteliale ale venulelor postcapilare. Efectul pe piele, cu eritem și edem, apare evasiimediat, pentru cantități foarte mici. Alte efecte vasculare sunt indirecte, fiind produse de eliberarea de histamină din mastocite. C3a este inactivat imediat după formarea sa în ser și în lichidele organismului de către carboxipeptidaza B.

h. Efectele biologice ale C5a

C5a este de 10-20 ori mai activ decât C3a, dar eficacitatea sa este mai redusă pentru că moleculele de C5a sunt formate în număr mai mic în cadrul cascadei C. C5a are o activitate biologi-

că mult mai amplă decât C3a:

– acționează ca un factor major de chemotactism al neutrofilelor, antrenând marginația lor în vase și neutropenie;

– activează neutrofilele în declanșarea producției bactericide de apă oxigenată, crește activitatea procoagulantă și captarea glucozei;

– intervine în producerea de leucotriene de către neutrofile, în particular B4, care prelungește faza de permeabilitate capilară indusă de C5a;

– crește permeabilitatea vasculară;

– antrenează degranularea mastocitară atunci când este fixat pe o suprafață solidă;

– produce contracția musculaturii netede.

i. Formarea complexului de atac membranar C5-C9 (CAM)

Fixarea C5b pe membranele biologice este însoțită de adăugarea secvențială a altor patru proteine: C6, C7, C8 și C9. Acestea formează CAM. Complexul C5-C6 este hidrofil, dar adăugarea lui C7 expune grupele apolare care au proprietăți de detergenți și de legare a fosfolipidelor. Odată legat de membrană, C567 este stabil și poate reacționa cu C8 și C9. C5-8 polimerizează C9 pentru a forma un „tub" care traversează membrana, numit CAM. Intrarea masivă de Na^+ și apă datorită presiunii osmotice internă crescute, antrenează liza celulară. Formarea de micelii poate provoca o dezintegrare progresivă a membranelor învelișului viral.

3. Calea alternă de activare a complementului

Componentele căii alterne, prin activarea C3, produc reacții imunologice diverse, cele mai importante fiind fagocitoza și inflamația. Enzimele activate se asamblează pe membrana țintă (în mod normal, fără intervenția Ac) și se detașează un fragment C3b, aceasta reprezentând etapa inițială a secvenței de atac membranar. Elementul cheie care controlează calea alternă este un mecanism care împiedică asocierea C3b și factorul B, blocând astfel formarea C3b-Bb convertază care clivează C3 din bucla de amplificare. Acest fapt este realizat de factorul H (β H) care intră în competiție cu B la nivelul situsului său de legare pe C3b.

Factorii B și H ocupă un situs comun pe C3b, iar natura suprafeței pe care este fixat C3b comandă factorul care se leagă preferențial de C3b. Anumite suprafețe (polizaharidele) numite „suprafețe activatoare" favorizează captarea factorului B pe lanțul C3b, cu deplasarea corespunzătoare a factorului H. În hemoglobinuria paroxistică nocturnă hematiile pacientului se comportă ca o suprafață activatoare, antrenând fixarea C prin calea alternă și liza prin componentele terminale ale acestuia. Deoarece factorul H este exclus, C3b se combină cu factorul B pentru a forma complexul C3b-B susceptibil de clivaj enzimatic prin factorul D. Acesta detașează un mic fragment Ba (33kD) formându-se astfel C3b-Bb, care este o convertază a C3 ce fixează C3b pe suprafețele activatoare, expunând situsurile suplimentare de legare a factorului B. Un alt punct de control al buclei de amplificare depinde de stabilitatea convertazei C3b-Bb, care se inactivează, de obicei, prin pierderea Bb și are un T 1/2 de circa 5 minute. În cazul în care de C3b-Bb se leagă properdina (P), formând C3b-BbP, T 1/2 este prelungit la 30 minute, potențând astfel acțiunea convertazei alterne a C3. De aceea calea alternă a fost denumită inițial sistem properdinic.

Factorul H se fixează pe C3b format în fază lichidă sau pe C3b fixat pe o suprafață neactivatoare. Această legătură modifică lanțul α al C3b într-o manieră care îi permite clivarea de către inactivatorul C3b, enzimă numită factorul I. Lanțul α este clivat în două porțiuni cu pierderea unui fragment de 3 kD. În acest stadiu, C3b și-a pierdut activitatea sa de aderență imunitară și hemolitică. Acțiunea ulterioară a unei enzime plasmatice analoage tripsinei duce la ruperea lanțului α și lăsarea unui fragment C3d pe celulă. Fragmentul principal - C3c, inactiv este eliminat de către sistemul reticulo-histiocitar.

4. Factorul din venin de cobră (FVC) și factorul nefritic (C3 NeF)

Complexul C3b-Bb poate fi stabilizat „nefiziologic" prin mai multe mecanisme. Veninul de cobră conține, pe lângă numeroase toxine și enzime, C3b rezistent la acțiunea factorilor umani H și I. Complexul C3b(cobra)-Bb(uman) creat in vitro este o enzimă foarte stabilă. Convertaza stabilă antrenează o conversie masivă de C3 în C3b, declanșând bucla de amplificare până la epuizare și inducând, prin formarea de C5-convertază alternă, consumarea C5-9. Aceasta rămâne modalitatea cea mai eficace pentru a induce in vitro o depleție de C.

Un efect asemănător este obținut prin factorul nefritic (NeF), anticorp neuzual din subclasa IgG3, dirijat împotriva complexului enzimatic C3b-Bb. El stabilizează complexul, împiedicând deplasarea factorului B de către factorul H. Consecințele clinice ale acestei stabilizări sunt reprezentate de o hipocomplementemie importantă a C3, fără infecție. Factorii nefritici din tipul clasic sunt găsiți în plasma pacienților cu glomerulonefrită membrano-proliferativă tipul II.

5. Efectul depleției C3-C9 asupra răspunsului imun specific

Depleția de C3-C9 poate interfera cu răspunsul IgG (dar nu și IgM) față de Ag timodependente.

În cursul fazei IgM a răspunsului imun primar, localizarea Ag pe celulele dendritice din centrii germinativi este blocată de decompensarea prealabilă prin FVC și depinde de fixarea C3-C9. Deficitul de localizare a Ag poate antrena dezvoltarea unei memorii celulare B pentru Ag timodependente și răspunsul IgG tardiv.

6. Receptorii complementului (CR)

CR1 (CD35) - se află pe eritrocite, Lf T și B, PMN, celule dendritice foliculare, podocite glomerulare. Este implicat în controlul amplificării C3-convertazei și leagă specific fragmentele C3b și C4b. Principalele funcții mediate sunt:

– inhibarea activării C prin stimularea disocierii C3-convertazei sau, sub formă de cofactor al factorului I, în inactivarea C3b;

– neutrofilele, monocitele și macrofagele au pe suprafața lor C3b, CR1 favorizând astfel endocitarea Ag de către aceste celule;

– participă la recunoașterea, fixarea, transportul transmembranar și procesarea CI de către celulele fagocitare mononucleare fixe;

– participă (împreună cu CR2) la activarea Lf B.

CR2 (CD21) - se află exprimat pe Lf T și B, timocite, celule dendritice foliculare, celule epiteliale din cervix și nazofaringe etc. Este un cofactor al activării Lf B și, în condiții patologice, receptor celular pentru virusul Epstein-Barr.

CR3 - receptor de adeziune intercelulară cu un situs receptor pentru fixarea LPZ din peretele bacterian și pentru zimogen. Se află pe macrofage, monocite, neutrofile, celule NK, celule dendritice foliculare și celulele sistemului ADCC, favorizând fagocitarea particulelor opsonizate.

CR4 (CD11a) - aparține receptorilor de adeziune intercelulară. Este exprimat pe monocite, macrofage, neutrofile, Lf NK și celulele sistemului ADCC.

CR5 - este exprimat pe neutrofile și trombocite. Rolul său nu este cunoscut.

7. Deficitele congenitale de complement și consecințele lor

Aceste deficite au un mod de transmitere autosomal recesiv; proteinele C lipsesc datorită absenței genei structural funcționale. De remarcat:

a. asocierea strânsă dintre deficitele de C și bolile prin CI de tip lupic poate fi datorată unei eliminări mai reduse a CI în absența C.

b. un număr important de bolnavi (și de familii) au deficit de C2. Gena responsabilă are un pronunțat dezechilibru de legare cu haplotip HLA A10, BW 18, Bfs, DN2.

c. absența totală (în deficitul homozigot de C3) sau virtuală (în deficitul de C3b INA) de C3 se asociază cu infecții severe, frecvent septicemii cu pneumococ sau meningococ, meningite și peritonite.

d. frecvența crescută a infecțiilor diseminate cu meningococ sau gonococ în cursul deficitelor de C5, C6, C7 și C8. Liza Neisseriilor de către C pare un mecanism capital în controlul diseminării acestor germeni la distanță de sediile lor din nazofaringe, uretră și vagin.

8. Complementul și complexul major de histocompatibilitate

Studii efectuate asupra frecvenței de recombinare între markerii C și cei ai HLA și cele referitoare la dezechilibrul de legare între alelele C și cele ale HLA (de exemplu factorul B și HLA-B) au oferit date despre localizarea genelor structurale pentru fiecare component al C. Nu s-a demonstrat încă nici o recombinare între C2, factorul B, C4 și HLA B. Este foarte probabil ca grupele de gene pentru aceste proteine ale C să fie situate foarte aproape de locusul HLA-B. Componentele C3, C5, C6, C7 și C8 nu sunt legate de HLA.

9. Funcțiile complementului

a. Efecte proinflamatorii:

- administrarea intradermică a anafilatoxinelor C3a și C5a duce la apariția unui eritem local, iar administrarea sistemică induce bronhospasm și colaps (prin eliberare de histamină din bazofilele și mastocitele activate de C3a și C5a);

- C3a și C5a au efect chemotactic asupra neutrofilelor.

b. Opsonizarea - C3b se fixează pe mebranele celulare non-self, se leagă de CR1 de pe celulele fagocitare și fixează Ag la acest nivel, favorizând endocitoza lor.

c. Acțiuni antivirale

- are un rol secundar în apărarea antivirală (rolul major aparținând Lf T) prin fixarea C1, C3b și C4b pe suprafața virușilor, fapt ce contribuie la facilitarea acțiunii Ac neutralizanți și ulterior, la neutralizarea virală;

- unele componente sau receptorii lor pot funcționa ca vectori prin care virușii intră în celulă (exemplu - fixarea virusului Epstein-Barr pe CR2).

d. Citoliza

- C lizează orice membrană celulară activatoare, dar el poate liza și celulele netransformate antigenic, care nu au capacitatea de a se opune fixării și activării lui;

- citoliza mediată de C este urmată de leziuni tisulare determinate de depunerea CIC, de rejetul grefei și intervine în unele reacții de apărare anti-

tumorală.

e. Eliminarea CI- după activarea C se fixează C3b în cantitate mare pe CI, ceea ce duce la mărirea și precipitarea lor.

f. Modularea răspunsului imun

– C3b stimulează Lf B și macrofagele, iar C5a stimulează sinteza IL-1;

– C3a în doze mari conduce la imunodepresie nespecifică prin inactivarea Lf Th sau prin activarea Lf Ts.

g. Relația cu sistemul coagulării

– C3b și C6 contribuie la activarea plachetară;

– plasmina activează Cls și C3;

– C1-INH inhibă factorul Hageman și plasmina.

L. Răspunsul imun

Caracteristici:

1. Este xenofob (anti-nonself) - discriminează self-ul de nonself. Self-ul este definit de moleculele de HLA de clasa I pe care Lf T sunt educate să le recunoască. Aceste molecule exprimate pe toate celulele nucleate permit Lf să recunoască celulele proprii și să le deosebească de structurile împotriva cărora trebuie să reacționeze.

Acestea sunt:

– agenți exogeni care nu au Ag HLA;

– molecule HLA nonself care sunt exprimate pe celule străine (ca în cazul grefelor);

– molecule HLA proprii modificate (self alterat), exprimate pe celule proprii infestate cu virusuri sau transformate malign.

2. Este specific - se declanșează numai dacă o substanță străină se unește cu receptorii pentru Ag, exprimați de Lf și dacă există o concordanță structurală între Ag și situsul combinativ al receptorului. Imunitatea obținută împotriva unui agent străin se exercită numai împotiva acestuia.

3. Este memorizat - dacă organismul a fost imunizat față de un Ag, reîntâlnirea cu acesta va declanșa un răspuns imun mai precoce și mai intens (răspuns secundar).

4. Etapele unui răspuns imun sunt:

– întâlnirea cu Ag;

– activarea Lf specifice;

– eliminarea Ag;

– supresia răspunsului.

a. Întâlnirea cu antigenul

Ag sunt interceptate de mecanismele de apărare nespecifică, sunt captate de celulele sistemului monocito-macrofagic și dirijate către ganglionii regionali sau către alte structuri ale OLP. Antigenele care intră accidental direct în sânge sau cele care depășesc bariera limfatică și ajung în sânge interacționează cu Ac preexistenți (rezultați în urma unui răspuns anterior față de acest Ag) și sunt transportate în splină. OLP sunt sediile în care se declanșează răspunsul imun. Aici, Ag sunt reținute de către macrofage, celulele dendritice și celulele interdigitate și persistă un timp suficient de lung (zile sau luni) pentru a putea fi înglobate, prelucrate și reexpuse pe suprafața acestor celule (condiția necesară pentru a putea fi prezentate limfocitelor) în asociere cu proteinele CMH din ambele clase. În anumite condiții, și macrofagele pot fi celulele purtătoare de antigen (având pe suprafață și molecule CMH de clasa II).

b. Recunoașterea antigenului

Această etapă este condiționată de particularitățile funcționale ale receptorilor specifici ai Lf pentru Ag:

– receptorul Lf B pentru Ag (mIg) poate recunoaște Ag ca atare;

– receptorul Lf T pentru Ag recunoaște Ag numai în combinație cu proteinele CMH.

Celulele CD4+ recunosc Ag asociat cu proteinele de clasa II CMH, iar celulele CD8+ recunosc Ag asociat cu proteinele CMH clasa I.

c. Activarea limfocitară implică suma efectelor rezultate din stimularea receptorilor de recunoaștere Ag, a căilor de activare metabolică și a receptorilor de aderare celulară.

(1) Activarea limfocitelor T

Lf T este activat prin ocuparea TCR de către ligandul său (un complex format din Ag și CMH). Împreună cu formarea Ag-CMH/TCR-CD3, între celulele aflate în contact (frecvent CPAg și Th) se realizează și cuplarea LFP1-ICAM-1/2 precum și CD2-LFA3. Acestea acționează sinergic cu Ag-CMH/TCR-CD3 și contribuie la întărirea adeziunii celulare, favorizează recunoașterea Ag și facilitează activarea metabolică a celulei. Activarea Lf Th prin TCR-CD3 sau CD2 este favorizată și de stimularea CD44. Secundar activării se produce stimularea proliferării celulare care induce formarea de clone celulare cu reactivitate Ag-specifică și induce sinteza de limfokine și eliberarea de mediatori citotoxici din degranularea Lf Tc și a celulelor NK.

Activarea limfocitelor T helper (CD4+)

Limfocitul Th primește două semnale de activare de la macrofagele care îi prezintă Ag, pe care le asimilează cu ajutorul unor molecule receptoare. Receptorul CD28 are un rol esențial în stimularea funcțiilor efectorii ale Lf T. Una dintre cele mai importante funcții este sinteza de

limfokine și citokine. Dintre tipurile de Lf Th, receptorul CD28 este exprimat predominant pe celulele Th 1 care secretă, în urma stimulării acestuia, IL-2, IFN-γ, TNFα și limfotoxină.

Consecințele activării Lf Th:

– proliferarea clonală a Lf Th (cu producerea de celule-fiice activate care secretă diverse limfokine cu efecte stimulatoare) și diferențierea unor subseturi de celule CD4+, capabile de a induce rapid capacitatea T citotoxică de a răspunde la Ag (Lf T inductoare);

– proliferarea și activarea Lf Tc;

– activarea macrofagelor prin IL-2;

– aducerea de noi macrofage în focarul de recunoaștere a Ag și activarea lor prin MIF (factorul de inhibiție a migrării macrofagelor), MCF (factorul chemotactic pentru stimularea macrofagelor), MAF (factorul de activare a macrofagelor);

– stimularea Lf B specifice prin interrelația celulară directă T-B și IL-2;

– amplificarea activării, a proliferării și a transformării Lf B în plasmocite secretoare prin intermediul: IL-2, factorului de stimulare, factorului de proliferare și factorului de diferențiere;

– inducerea maturării și activării Lf Ts și activarea celulelor NK prin IFN.

Activarea limfocitelor T citotoxice

Semnalul specific este eliberat de Ag expus împreună cu molecula CMH de clasa I pe o suprafață celulară prezentatoare și este recepționat de celulele Tc prin receptorul CD28. Stimularea CD28 crește eliberarea de IL-2 (Th l), crește expresia genelor care codifică sinteza TNFα, a limfotoxinei și a perforinei. Activarea mediată pe această cale este specifică. Țintele Lf Tc sunt celule infectate cu virus sau cu celule străine, care sunt distruse printr-un efect citotoxic direct. Spre deosebire de citoliza mediată de celulele K și NK, citoliza produsă de Lf Tc este foarte specifică, grație dublei recunoașteri a țintelor. Din acest motiv Lf Tc nu recunosc celule care exprimă numai Ag specifice în absența moleculelor CMH (exemplu: hematiile sau bacteriile). Deficiența formării (sau a exprimării) Ag CMH („sindromul Lf dezgolite“) se traduce clinic printr-o imunodeficiență gravă, cu infecții severe și repetate.

Activarea limfocitelor T supresoare

Se produce cronologic, ca un eveniment tardiv al lanțului activărilor B și T. Au fost descrise două tipuri de celule Ts: Ts specifice pentru Ag, care reacționează numai cu Ag corespunzător, suprimând răspunsul imun exclusiv față de acesta și Ts nespecifice pentru Ag, care supresează răspunsul imun în general și care ar avea specificitate pentru receptorii Lf T și B (deci, și pentru idiotipurile acestora). Maturarea lor este stimulată de Lf CD4-inductoare, iar activarea lor este dependentă de prezența celulelor Th. În dinamica răspunsului normal celulele Th stimulate de Ag ar emite mai întâi semnalele de diferențiere pentru Lf B și mult mai târziu pe cele de producere a celulelor Ts. Când acestea ajung într-un număr suficient de mare induc o inhibiție retroactivă a celulelor auxiliare care le-au stimulat, realizându-se un „circuit imunologic de reglare“.

(2) Activarea limfocitelor B

Atașarea antigenului pe Ig nu este capabilă să provoace activarea specifică a Lf B decât dacă Ag este timoindependent (molecule mari, polimerice, cu multipli determinanți identici dispuși în serie). În majoritatea cazurilor, activarea Lf B este timodependentă. Ag suferă o degradare limitată, urmată de reexpunerea epitopilor (împreună cu moleculele CMH clasa II) pe macrofage și pe Lf B preselectate. Captarea Ag de către macrofage este nespecifică. Antigenul este captat și prelucrat numai de Lf B care exprimă molecule de mIg specific pentru Ag în cauză. Complexele de Ag+CMH clasa II exprimate pe suprafața macrofagelor și a Lf B se leagă pe cuplurile de molecule partenere pe care Lf Th le exprimă pe membrană. Se realizează un model de cooperare între trei celule: macrofage - Lf Th și Lf Th-bazofile. În cooperarea macrofage - Lf Th recunoașterea CMH II de către CD4 permite transmiterea semnalului antigenic de la macrofage la Lf Th prin intermediul TCR. În cooperarea Lf Th-B interrelațiile simultane CD4 + CMH II și TCR + Ag fixează cele două celule și eliberează un semnal helper care activează Lf B. Activarea Lf B se soldează cu transformarea acestora în plasmocite care vor secreta Ac cu aceeași specificitate ca aceea a mIg. Această similitudine asigură reactivitatea Ac cu Ag. Funcția principală a Ac este legarea sa pe Ag. Anticorpii fixați pe Ag contribuie la eliminarea acestora prin intermediul așa-numitei funcții efectoare a Ac: atașarea componentei Clq a C, urmată de activarea cascadei prin calea clasică și aderarea lor la celule care posedă receptori pentru segmentul Fc (macrofage și celule K). Imunoaderența la macrofage este urmată de fagocitarea și digestia complexelor Ag - Ac. Atașarea complexelor formate din celule țintă și Ac la receptorii Fc exprimați pe celulele K produce un efect citotoxic exercitat de acestea din urmă asupra celulei - țintă (ADCC).

5. Implicarea citokinelor și interleukinelor în răspunsul imun

Recunoașterea complexului Ag-CMH II nu este suficientă pentru activarea optimă a celulelor T, pentru aceasta fiind nevoie de prezența unor factori costimulatori, dintre care cei mai impor-

tanţi sunt citokinele şi interleukinele.

a. Interleukina 1 (IL-1) este sintetizată în principal de macrofagele activate (stimulate antigenic), dar şi de Lf B şi celulele NK stimulate de LPZ şi de Lf T CD4+. Există sub două forme: IL-lα şi IL-1β; prima este cea mai implicată în costimulare. Ea poate fi factor exprimat pe membrana macrofagului (mIL-l) sau factor solubil:

– mIL-lα stimulează proliferarea LfTh care au recunoscut complexul Ag-CMH II;

– IL-lα solubil stimulează proliferarea Lf B care au prezentat Ag Lf Th 2.

Antigenele induc sinteza IL-1 de către macrofage:

– unele Ag stimulează direct expresia mIL-1 (microorganisme);

– alte Ag (proteine solubile) necesită, pentru exprimarea mIL-1, un contact macrofag-LfTh.

În ambele situaţii, după recunoaşterea Ag şi stimularea de către mIL-1 a macrofagelor, Lf Th proliferează formând o clonă celulară Th care amplifică răspunsul imun. Şi Lf ThCD4+ sintetizează IL-1, contribuind astfel, la formarea unor clone de Lf B Ag-specifice. Principalele legături între Lf B şi Lf Th sunt TCR-CMH II, CD2-LFA şi CD28-B7/BBl. Molecula B7/BB1 este bine reprezentată pe Lf B şi este receptorul specific pentru CD28, care este cel mai implicat în stimularea secreţiei de IL de către Lf Th. În cuplul Lf B-Lf Th, iniţial Lf B are funcţie de celulă prezentatoare de antigen şi stimulează Lf Th să secrete IL (IL-lα) pentru ca ulterior să fie stimulat de Lf Th şi să ajungă să se diferenţieze în celule prezentatoare de antigen.

b. Interleukina 2 (IL-2) polipeptid cu rol esenţial în diferenţierea timocitelor şi expansiunea Lf T periferice, participând şi la activarea Lf B, a celulelor NK şi a macrofagelor. Sintetizată de Lf T mature, Lf Th nediferenţiate (Tho) şi de Lf Th l. Pentru sinteză sunt necesare două condiţii:

– stimularea antigenică a celulelor Th (prezentarea epitopului selecţionat în combinaţie cu CMH II activează Lf Th pe calea TCR-CD3);

– costimularea acestora prin căile secundare (activarea receptorilor Lf Th - CD2, LFA1 şi CD28 şi a receptorilor pentru citokine).

IL-2 acţionează prin efect autocrin (asupra celulei producătoare) sau paracrin (asupra celulelor vecine). Receptorul IL-2 (IL-2R) este format din lanţuri α şi lanţuri β sub formă de heterodimeri. În stare de repaus, Lf T exprimă membranar numai lanţuri α, iar cele activate exprimă ambele lanţuri, dar cele β sunt în exces (lanţurile β sunt implicate în transducţia semnalului generat de legarea IL-2).

c. Interleukina 4 (IL-4) denumită şi BCGFl (B cell growth factor 1) sau BSF (B cell stimulatory factor 1); sintetizată de Lf Th 2, mastocite şi celule stromale ale măduvei osoase, are rol în proliferarea şi diferenţierea Lf B şi a precursorilor hematopoietici.

(1) Efecte asupra Lf B:

– induce maturarea celulelor pro-B în celule pre-B (induce sinteza lanţurilor m intracitoplasmatice);

– induce transformarea celulelor pre-B în celule B imature (induce exprimarea IgM de suprafaţă);

– amplifică exprimarea CD23 pe suprafaţa Lf B mature (receptorul cu joasă afinitate - pentru IgE);

– creşte exprimarea CMH II favorizând funcţia de celulă prezentatoare a Lf B;

– modifică izotipul de Ig secretate de Lf B după stimularea cu LPZ (induce sinteza IgGl şi IgE care este inhibată de IFNα şi γ);

– inhibă sinteza IgM, IgA şi a altor izotipuri de IgG.

(2) Efecte asupra Lf T:

– intervine în maturarea timocitelor (favorizează evoluţia către fenotipul CD4 CD8- sau CD4- CD8+);

– favorizează exprimarea CD8 al TCD4+;

– blochează proliferarea Lf T indusă de IL-2.

(3) Alte efecte:

– intervine în activarea monocitelor-macrofagelor;

– favorizează exprimarea CMH II şi a CD23;

– inhibă exprimarea pe aceste celule a receptorilor RcγR (pentru IgG), deprimând funcţia citotoxică a macrofagelor Ac-dependentă;

– inhibă sinteza IL-1, IL-6 şi TNFα şi a superoxidului din monocite-macrofage, dar nu le afectează funcţia fagocitară;

– amplifică exprimarea CD23 pe eozinofile;

– scade exprimarea FcγR pe eozinofile.

Receptorii IL-4 (IL-4R) au înaltă afinitate şi sunt formaţi din trei segmente: extracelular, transmembranar şi intracitoplasmatic.

d. Interleukina 5 (IL-5) – glicoproteină sintetizată de Lf Th 2; acţionează asupra Lf B şi T şi a eozinofilelor.

(1) Efecte asupra Lf B:

- influenţează evoluţia celulelor B către celule B CD5+ (o subpopulaţie care secretă Ac polispecifici de joasă afinitate);

- favorizează secreţia IgA şi IgM.

(2) Efecte asupra Lf T:

- IL-5 are efect sinergic cu IL-2, fapt care explică acţiunea asocierii IL-5/IL-2 asupra maturării timocitelor cu amplificarea producerii de Lf Tc.

(3) Efecte asupra eozinofilelor:
– stimulează producerea de eozinofile;
– are efect chemotactic pentru eozinofile;
– stimulează activitatea citotoxică a eozinofilelor dependentă de Ac;
– crește producția de radicali liberi de oxigen.

e. Interleukina 6 (IL-6) se mai numea IFN-β2 sau BSF 2 (B cell stimulatory factor 2). Este o glicoproteină sintetizată de Lf Th 2 în principal și mai puțin de macrofage și fibroblaști; acționează asupra Lf B și a timocitelor.

(1) Efecte:
- induce diferențierea Lf B;
- stimulează sinteza IL-2 și exprimarea IL-2R;
- stimulează proliferarea și diferențierea Lf T;
- stimulează sinteza și secreția hepatocitară de proteine de fază acută, importantă în imunitatea nespecifică.

Receptorul IL-6 (IL-6R) aparține receptorilor citokinici. Este exprimat pe membranele celulelor limfoide și pe o mare gamă de celule nelimfocitare, ceea ce explică multitudinea efectelor sale. În afara interleukinelor, și IFNγ intervine în stimularea maturării Lf B, cu transformarea acestora în plasmocite.

6. Memoria imunologică. Este procesul imunologic datorită căruia, la orice întâlnire cu un Ag, răspunsul imun se instalează mai rapid și este mai energic (răspuns secundar). Ambele populații de Lf (B și T) au celule de memorie care sunt activate mai rapid decât celulele virgine în prezența Ag specific și se transformă rapid în celule efectoare. După ce s-au format, celulele de memorie părăsesc locurile lor de naștere (splină, ganglioni etc.) și pătrund în circulație, ca celule cu viață lungă (luni, ani) care recirculă pe traiectul: vase de sânge - țesuturi - vase limfatice - ganglioni - conexiuni limfatice interganglionare - duct toracic - sânge. Unele dintre ele pătrund în ganglionii limfatici prin arteriolele aferente și ajung în venulele postcapilare, străbat pereții acestora, trecând astfel în țesutul limfatic ganglionar.

M. Răspunsul imun mediat umoral

1. Generalități

La un prim contact cu Ag, acesta este recunoscut de celulele sistemului imun al organismului, fapt ce antrenează fie un răspuns dirijat împotriva Ag, fie o stare de toleranță față de acesta. Răspunsul imun se manifestă sub forma unei reacții mediate celular sau prin producerea de Ac. Răspunsul imun umoral presupune participarea celulelor prezentatoare de antigen, Lf Th, Lf Ts, Lf B și Lf Tcs. În procesul eliberării de Ac sunt implicate două momente:

– secvența activatoare (efectoare) implică activarea în lanț a celulei prezentatoare de antigen, a Lf Th și a Lf B sub acțiunea Ag. Lf B reprezintă celula efectoare, iar Lf Th are rol inductor sau amplificator al răspunsului imun. Realizarea acestor funcții necesită activarea Lf Tcs care inhibă Lf Ts. Secundar acestor evenimente are loc selectarea și stimularea Lf T și B Ag-specifice și producerea de Ac în cantitate suficientă pentru eliminarea Ag;

– secvența inhibitorie (de retrocontrol) limitează intensitatea răspunsului imun umoral la valoarea necesară unei apărări eficiente. Permite evitarea proliferării clonale necontrolate și evitarea unei produceri excesive de Ig. Acest mecanism se realizează prin efectul inhibitor al Ac și prin stimularea Lf Ts. În majoritatea cazurilor, reacțiile de răspuns sunt mixte (celulare și umorale). La un al doilea contact cu Ag, tipul de răspuns este în mare parte determinat de efectul primei stimulări, dar intensitatea și calitatea sa sunt diferite.

2. Răspunsul primar și răspunsul secundar

În cursul unei prime stimulări antigenice se observă o fază de latență fără Ac detectabili. Apoi titrul de Ac crește exponențial, atinge un platou, pentru ca în final anticorpii să scadă, fie prin degradarea lor naturală, fie prin fixarea lor pe Ag, până la dispariția lor din sângele circulant. Studierea răspunsurilor rezultate prin stimulare primară sau secundară duce la observarea a patru momente:

a. Cinetica răspunsului - răspunsul secundar are o fază de latență foarte scurtă, o fază de platou mai prelungită și o fază de descreștere foarte lentă.

b. Nivelul anticorpilor - este foarte crescut în răspunsurile de tip secundar, atingând valori de 10 ori mai mari decât în răspunsul primar.

c. Clasa de anticorpi:
– anticorpii răspunsului primar sunt, în principal, IgM. Nivelul IgM este foarte redus, deoarece nici Lf B și nici Lf Thp nu au suferit încă o expansiune clonală suficientă. Hiper-IgM se menține doar pe perioade scurte, pentru că IgM au o durată de viață mai scurtă decât IgG și pentru că sunt produse de o populație celulară redusă.
- Ac răspunsului secundar sunt reprezentați de IgG. Concentrația plasmatică a IgG este mult mai mare decât nivelul seric al IgM, deoarece Lf Th2 și Lf B sunt mult mai numeroase și sunt celule cu memorie.

d. Afinitatea anticorpilor - în răspunsul secundar, afinitatea Ac este de cel puțin 10^4 ori mai mare.

3. Celulele producătoare de anticorpi (CPA)

Pentru studierea răspunsului anticorpilor este necesară măsurarea nivelului Ac produși, precum și numărătoarea CPA. Detectarea acestora se face prin tehnica plajelor de hemoliză locală. Prin această tehnică, celulele studiate (cel mai des se folosesc celule splenice) sunt imobilizate în suspensie împreună cu hematii sensibilizate (acoperite cu Ag) în mediu lichid sau de gel, pe o lamă de sticlă care se pune în incubator. Se observă astfel cum Ac difuzează în jurul fiecărei celule care îi secretă. În toate cazurile în care Ac au specificitate care le permite fixarea pe Ag, hematiile înconjurătoare pot fi lizate prin adăugare de C. Zona în care hematiile sunt lizate, în jurul CPA, apare ca o plajă clară, de unde și denumirea de „celule formatoare de plajă". Datorită acestei tehnici se pot stabili corelații (pentru un organism imunizat) între numărul de CPA splenice și nivelul seric al Ac. Se constată că mărirea numărului de CPA splenice precede cu aproximativ 24 ore creșterea nivelurilor serice. Faza de latență care precede apariția CPA este mult mai prelungită în cazul IgG decât în cel al IgM.

4. Haptene și celule „cărăuși" („carriers")

Pentru obținerea unui răspuns secundar optim față de un determinant antigenic dat (care poate fi o haptenă) este necesară folosirea aceluiași Ag pentru stimularea primară și secundară. Ag trebuie să fie legat de aceeași moleculă purtătoare, numită „cărăuș". Se numesc cărăuși toate moleculele care, prin fixarea unei haptene, pot declanșa un răspuns anticorpic. Celulele participante la răspunsul umoral recunosc cel puțin două părți ale unui Ag. Antigenul intrat în organism este captat de celulele prezentatoare de antigen (CPAg), care îl vor prezenta sub formă înalt imunogenă celulelor T și B. Limfocitele Th recunosc Ag prin receptorii lor membranari și interacționează cu Lf B care recunosc Ag prin proprii lor receptori de suprafață (Ig). Limfocitele B sunt stimulate, proliferează și se divid în celule prezentatoare de anticorpi. O asemenea schemă implică existența a două tipuri de semnale care activează celulele B:

– primul rezultă din interacțiunea Ig cu receptorii Ig ai Lf B, cu stabilirea unei punți de legătură între acești receptori;

– al doilea semnal (un grup de semnale) provine de la celulele Th. Diverși stimuli de această natură sunt necesari pentru o proliferare adecvată a Lf B, precum și pentru diferențierea lor.

5. Antigene T dependente și T-independente

Răpunsul dirijat față de un Ag depinde de recunoașterea acestuia de către celulele T și B; acesta este un Ag numit T-dependent. Există însă și un număr redus de Ag care au capacitatea de activare doar a Lf B (pentru producerea de Ac): Ag T-independente. Antigenele acestui grup au câteva caracteristici comune: sunt formate din molecule mari polimerizate cu determinanți autogenici repetitivi și, în concentrații crescute, au capacitatea de a activa și alte clone celulare. Altfel spus, exercită asupra celulelor B o activare policlonală. Multe Ag T-independente sunt rezistente la degradare. Răspunsul anticorpic primar față de Ag T-independente este mult mai slab și apare mai precoce decât cel care apare la Ag T-dependente. Răspunsul secundar este diferit față de cele două tipuri antigenice: mai slab și limitat exclusiv la producerea de IgM (la Ag T-independente) și cel obținut față de Ag T-dependente, care are o intensitate foarte mare și o cinetică precoce.

6. Maturarea afinității

Anticorpii răspunsului secundar față de un Ag T-dependent au o afinitate mai bună decât cei produși în răspunsul primar. Nu există creșterea afinității răspunsului IgM (afinitatea răspunsului IgM rămâne constantă la un stimul antigenic T-dependent, în timp ce maturarea afinității răspunsului IgG depinde de doza de Ag). Dozele mari induc o maturare insuficientă și un răspuns cu mai mică afinitate decât dozele mici. În prezența concentrațiilor reduse de Ag, numai celulele B, care au receptori cu înaltă afinitate, sunt capabile să fixeze Ag, să prolifereze și să se diferențieze, în timp ce la concentrații mari de Ag există o activare atât a celulelor B cu înaltă afinitate, cât și a celor cu slabă afinitate.

7. Prezentarea antigenului

Antigenele libere sau purtate de celulele prezentatoare de antigen (CPAg) sunt drenate prin vasele limfatice până în ganglionii locoregionali, unde stimulează diferite populații limfocitare. Unele Ag rămân în interiorul ganglionului limfatic mult timp și constituie o sursă de stimulare continuă, în timp ce altele sunt rapid degradate sau se pierd în rețeaua limfatică eferentă. În răspunsul anticorpic, principalele celule prezentatoare de antigen sunt celulele dendritice foliculare și macrofagele, situate în zona marginală a ganglionilor. Funcția de prezentare a Ag Lf corespunzătoare este supusă restricției genetice de la nivelul CMH, ceea ce explică faptul că celulele B nu recunosc Ag purtat de un macrofag. Antigenul prezent pe macrofage este degradat și prezentat sub formă de mici peptide înalt imunogene. Acestea, împreună cu produșii CMH, apar pe macrofage ca „self al-

terat". Receptorii Lf recunosc produşii CMH de pe suprafaţa macrofagelor şi sunt, astfel, responsabili de restricţia genetică observată în fenomenele de prezentare a Ag. După îndepărtarea lor, Ag nu sunt reînnoite pe suprafaţa macrofagelor dintr-un stoc intracelular. Fagocitoza şi prezentarea Ag sunt două funcţii distincte.

8. Mecanismele cooperării celulare

Fenomenul esenţial al specificităţii unui răspuns imun este reprezentat de recrutarea selectivă de clone limfocitare în funcţie de receptorii lor antigenici. Ag selecţionează Lf specifice care sunt chemate să intervină în răspunsul dirijat împotriva lor. Fixarea Ag pe Lf specifice nu este întotdeauna suficientă pentru declanşarea răspunsului imun.

Contactul iniţial CPAg-Lf ThCD4+ se realizează pe baza formării cuplului CD2-LFA3, care este Ag-independent şi permite atât cooperarea CPAg-Lf Th directă, cât şi prin citokine. CD2 reprezintă o cale auxiliară de activare a Lf Th, în timp ce stimularea LFA3 activează suplimentar celulele prezentatoare de antigen. Contactul prelungit CPAg-Lf Th-Ag-nespecific favorizează formarea unui număr mare de contacte Ag-specifice prin complexele CMH-Ag/TCR-CD3, cu debutul activării Lf Th. Simpla recunoaştere a complexului CMH-Ag de către TCR nu este suficientă pentru activarea Lf Th la pragul necesar declanşării răspunsului imun. Acest fapt este realizat de un co-stimulator eliberat de celulele prezentatoare de antigen (IL-1 este cel mai important prin efectul mitogen, sub forma mIL-1, asupra Lf Th şi prin stimularea producerii de IL-2 de către acesta). mIL-1 favorizează şi exprimarea membranară pe celulele prezentatoare de antigen a complexului Ag CMH II. În cazul Ag, T-dependente este necesară şi participarea celulelor T, alături de celulele B, pentru ca răspunsul să fie optim. Antigenul T-dependent este astfel recunoscut din doi determinanţi diferiţi, ceea ce conferă sistemului imun posibilitatea de a efectua o discriminare antigenică de specificitate mai bună decât în cazul recunoaşterii Ag, care se limitează la un singur determinant. Este esenţială o cooperare eficientă între Lf care recunosc diferiţi determinanţi antigenici. Antigenele T-independente au capacitatea de a oferi toate semnalele necesare activării celulelor B.

Absenţa activării eficace a celulelor B conduce la o stare de non-răspuns la Ag (toleranţă). În cazul în care există un contact între celulele B şi Ag T-dependente fără cooperarea celulelor T, apare, de asemenea, starea de toleranţă.

9. Factorii care contribuie la amplificarea nespecifică a răspunsului imun umoral sunt cei elaboraţi de celulele participante: celulele prezentatoare de antigen, Lf Th şi Lf B.

a. Factorii elaboraţi de celulele prezentatoare de Ag

Factorii elaboraţi de celulele monocite-macrofage se numesc monokine: IL-1, leucotrienele şi unii factori ai C.

(1) IL-1

Intervine în amplificarea răspunsului imun umoral:

– stimulează capacitatea de prezentare a Ag de către macrofage şi a altor celule ale imunităţii, amplificând astfel răspunsul imun umoral faţă de Ag-dependente;
– stimulează sinteza de IL-2 de către Lf Th;
– favorizează exprimarea membranară a IL-2R pe Lf T, Lf B şi celulele NK.

O parte din răspunsurile imune se însoţesc de reacţii inflamatorii în producerea cărora intervine şi IL-1:

– stimulează producţia hepatocitară de PCR;
– amplifică producţia de granulocite şi monocite-macrofage şi le stimulează migrarea;
– activează metabolismul oxidativ al PMN;
– stimulează producţia de IL-1R pe membranele PMN;
– favorizează aderarea Lf B şi T la celulele endoteliale vasculare;
– amplifică producţia de factor B al C;
– stimulează citotoxicitatea macrofagelor şi celulelor NK în interacţiunile lor cu celulele neoplazice;
– stimulând sinteza de colagen de către celulele epiteliale, intervine în faza de reparaţie postinflamatorie.

(2) Leucotrienele

– stimulează producerea de IL-1= LTB-4;
– stimulează producerea de IL-2 = LTB-4 şi LTC-4;
– stimulează producerea de IFNγ = LTC-4 şi 5-HETE (acesta inactivează Lf Ts).

(3) Factori ai complementului

– componenta C3b intervine în reţinerea Ag în regiunile B-dependente ale organelor limfoide;
– activează Lf B direct;
– efect mitogen asupra macrofagelor şi probabil şi asupra Lf Th;
– C5a stimulează exprimarea macrofagică a IL-1.

b. Factorii celulari Th

Există un anumit raport cantitativ T/B pentru a obţine un răspuns de intensitate maximă. Factorii

„helper" au acelaşi fel de acţiune ca şi celulele Th. Există de asemenea şi factori „helper" nespecifici (neinduşi de Ag), care sunt eliberaţi în timpul reactivării celulelor T şi îşi exercită acţiunea asupra tuturor clonelor de celule B. În timp ce, in vitro, factorii T par lipsiţi de specificitate, in vivo, aceiaşi factori pot avea o „specificitate funcţională" pentru Ag, datorită organizării ţesutului limfoid. Astfel, clone particulare de celule B pot fi stimulate de factori nespecifici, datorită activării lor în proximitatea celulelor T care eliberează aceşti factori. Acest fapt este posibil atunci când Ag se află într-un ganglion limfatic. Factorii „helper" interacţionează direct cu celulele B, dar aceşti factori pot avea afinitate şi pentru macrofage sau pentru alte celule prezentatoare de Ag (aceşti factori se fixează pe celulele prezentatoare de Ag pentru a-şi exercita efectele asupra celulei ţintă).

Cei mai importanţi factori celulari Th nespecifici (limfokine) implicaţi în amplificarea RI umoral sunt: IL-2 IL-4, IL-5, IL-6 (vezi anterior).

10. Factorii care inhibă nespecific răspunsul imun umoral pot fi eliberaţi de oricare celulă care este implicată în realizarea lui, cu excepţia Lf Th. Cei mai importanţi sunt cei eliberaţi de celulele prezentatoare de Ag, Lf Ts şi Lf B.

a. Factorii eliberaţi de celulele prezentatoare de Ag

(1) Prostaglandine (PG):

– mai ales PGE_1 şi PGE_2;

– inhibă exprimarea membranară a CMH II, cu reducerea capacităţii de prezentare a Ag;

– reduc secreţia de IL-2 a Lf Th;

– stimulează activitatea Lf Ts;

– inhibă proliferarea şi diferenţierea Lf B stimulate antigenic.

(2) MSF (macrophage-derived supressor factor):

– inhibă direct proliferarea Lf T.

(3) FAP (factorul activator plachetar):

– stimulează sinteza de PGE_2 a monocitelor-macrofagelor;

– activează Lf Ts.

(4) SCAF (supressor cell activating factor):

– activează Lf Ts.

(5) Radicalii oxigenaţi şi halogenaţi:

– amplifică sinteza de PG;

– inhibă exprimarea membranară a CMH II.

b. Factori eliberaţi de Lf Ts:

(1) Contra-IL-2:

– limfokină care inhibă activarea Lf T de către IL-2.

(2) Inhibitor IL-2 (IL-2-INH):

– limfokină care neutralizează efectele activatoare ale IL-2 asupra Lf T.

(3) PITS (PG-induced T cell-derived supressor):

– este produs de Lf Ts activate de PGE_1 şi PGE_2;

– inhibă activarea Lf T stimulate Ag;

– inhibă direct Lf B.

(4) STIF (stimulated imune response supressor factor):

– inhibă sinteza ADN limfocitar.

(5) SIRS (soluble imune response supressor factor):

– inhibă acţiunea celulelor monocite-macrofage.

(6) HSF (histamine-induced supressor factor):

– eliberat de Lf Ts;

– stimulează sinteza macrofagică de PG.

c. Factori eliberaţi de Lf B:

Limfocitele B care au pe suprafaţa membranară RcγR, secundar activării de către IgG, sintetizează SBF (factorul supresor al celulelor B) inhibând activarea Lf B care participă în răspunsul imun.

N. Răspunsul imun mediat celular (RIC)

1. Generalităţi

Termenul de „imunitate mediată celular" se aplică pentru răspunsul imun în care Ac nu joacă decât un rol accesor.

Celulele sunt necesare în declanşarea răspunsului umoral, iar reacţiile celulare nu se produc în absenţa totală a Ac. Anticorpii pot modifica răspunsul celular în mai multe moduri. Complexele Ag-Ac pot induce eliberarea de molecule chemotactice care favorizează agregarea celulară şi inflamaţia locală. Anticorpii pot bloca determinanţii antigenici şi pot împiedica recunoaşterea lor de către celule sau pot modula determinanţii de pe membrana celulelor ţintă. Anticorpii pot asocia Ag cu celulele T prin intermediul receptorilor Fc, modulând astfel răspunsul celular. RIC se produce prin participarea celulelor K, a Lf Tc şi a celulelor NK.

2. Recunoaşterea antigenului de către celulele T şi cooperarea celulară

Celulele T au specificitate pentru Ag, dar această specificitate nu este superpozabilă celei a Ac. Celulele Th şi Tc nu leagă Ag liber, deoarece ele nu îl recunosc decât în asociere cu produşii CMH exprimaţi pe suprafaţa celulelor. Limfocitele Ts pot lega Ag liber. Limfocitele Tc CD4+ şi CD8+ recunosc Ag de pe celulele ţintă, dar pentru

declanşarea unui răspuns imun celular eficient este necesară activarea suficientă a Lf TcCD8+, care se realizează printr-un semnal activator reprezentat de IL-2, eliberate de Lf Th1 care pot prelua Ag ţintă şi expunându-le împreună cu CMH II pe suprafaţa lor. Limfocitele Th1 sunt stimulate de CPAg şi de Lf TcCD4+, urmând eliberarea de citokine. Limfocitele TcCD8+ activate au un efect favorizant asupra eliberării de perforină, urmată de citoliză. IFNg stimulează fagocitoza, citotoxicitatea, exprimarea membranară a LFA1 şi exprimarea CMH II (favorizând contactul celular strâns). În urma acestor procese se produce atât activarea Lf TcCD8+ Ag-specifică, cât şi stimularea Lf TcCD8+ şi a macrofagelor.

3. Limfocitele Tc sunt principalele celule care participă la realizarea răspunsului imun celular, ele recunoscând prin TCR o gamă foarte mare de Ag. Ele au o serie de receptori membranari specializaţi, care intervin în diversele etape ale RI celular.

a. Receptori pentru Ag sunt reprezentaţi de complexul TCR-CD3 şi receptorul CD8.

TCR, prin CDR1 şi CDR2, recunoaşte şi leagă domeniile polimorfe ale CMHI, iar prin CDR3 recunoaşte strict Ag. Aceasta este calea principală a activării Lf Tc, dar nu suficientă, fiind necesară şi prezenţa IL-2.

b. Receptorii adeziunii celulare: sunt reprezentaţi de CD2, care se asociază cu LFA3, LFA1, care se leagă cu ICAM-1 şi ICAM-2 ale celulelor ţintă (formarea acestui complex este facilitată de activarea Lf Tc şi VLA-4, 5 şi 6, care facilitează aderarea Lf Tc la proteinele MEC, la nivelul fibronectinei şi lamininei).

c. Receptori auxiliari au rol accesor în activarea Lf Tc şi sunt reprezentaţi de CD2, CD45 şi CD28. Majoritatea Lf Tc sunt CD8+, iar restul sunt CD4+, care se pare că au o funcţie citotoxică mai redusă, cu un rol important în modularea răspunsului imun.

4. Celulele „Natural Killer“ (NK) şi celulele K

Denumirea acestor celule provine din prezenţa lor în organismele care nu au fost expuse la Ag ţintă. In vitro, ele pot distruge, în absenţa Ac, celulele transformate, celulele infectate viral sau celulele embrionare.

a. Celulele NK - reprezintă 2-5% din limfocitele periferice. Au receptori pentru Ag, receptori de adeziune celulară CD2 şi LFA1 şi receptori implicaţi în activarea celulară (IL-2R şi IFN-R). Recunoaşterea Ag nu este dependentă de CMH, pentru ea fiind necesari doi receptori:

– IgG care recrutează Ag prin Fab şi se fixează celular prin Fc la nivelul FcgRIII;

– NK-R a cărui structură este încă incomplet cunoscută.

b. Celulele K (killer) - sunt celule K propriu-zise, dar şi celule K activate prin limfokine (LAK) care recunosc Ag prin intermediul IgG. Ele recunosc Ag prin Fab şi se fixează pe celulele K şi LAK la nivelul FcgRIII prin Fc.

c. Mecanismele lizei celulare induse de celulele NK

(1) faza fixării celulei-ţintă şi a lezării membranare (dependentă de Ca^{2+});

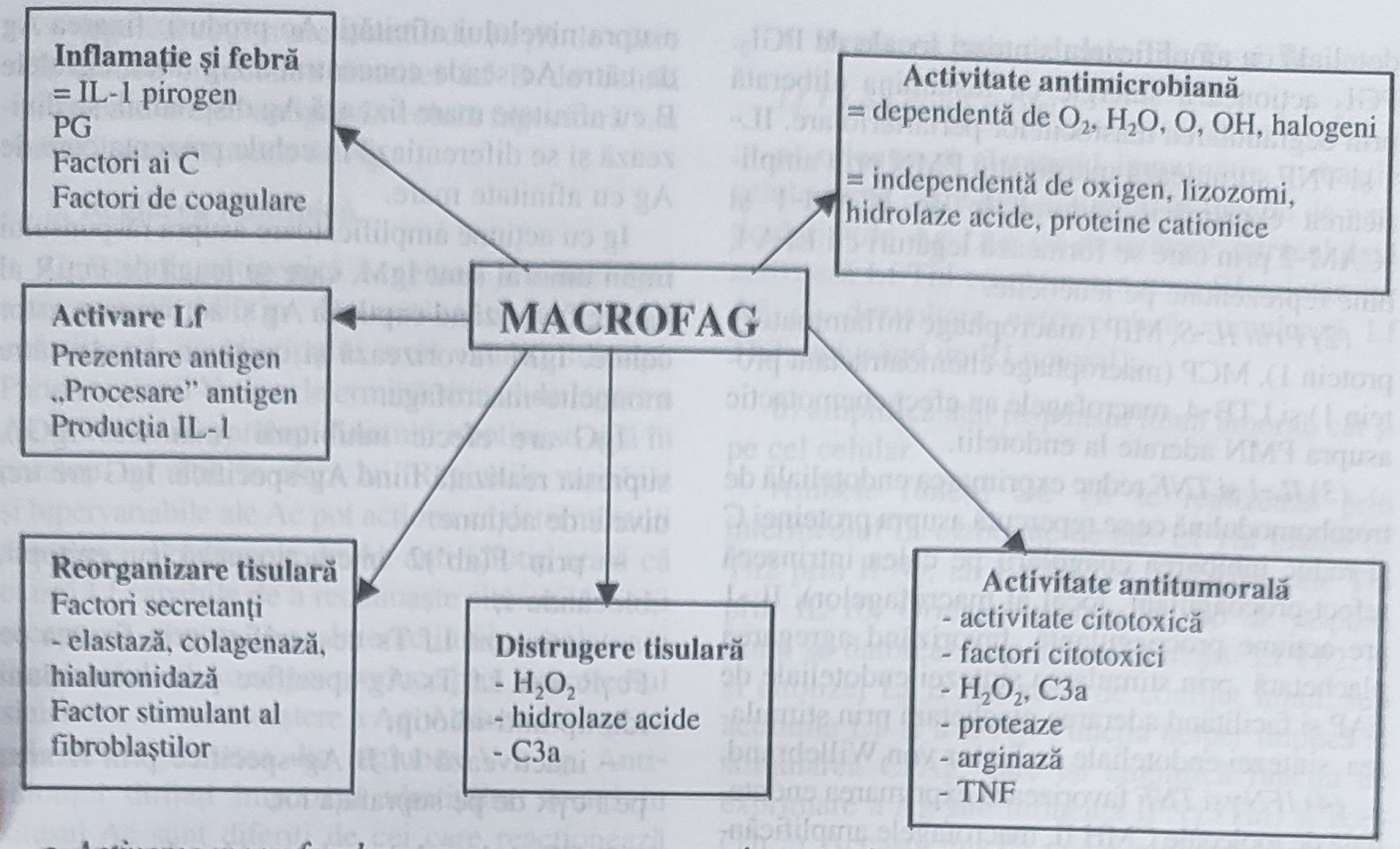
(2) faza tardivă, independentă de celulele NK, în timpul căreia celula este lizată după aderarea Lf Tc sau NK la celulele ţintă când complexul Golgi şi granulele ajung în zona contactului intercelular, eliberându-şi conţinutul între cele două celule. În granulaţiile celulelor citotoxice se află o enzimă litică importantă: perforina, eliberată după degranulare sub formă de monomeri, care se constituie în grupuri de 10-20 unităţi, formând structuri tubulare care se inseră în membrana celulei ţintă. Prin traversarea membranei de către aceşti tubi se pierde potenţialul ei transmembranar, apărând un influx important de apă, Na^+, Ca^{2+} şi macromolecule care determină distrugerea celulară osmotică. Secundar citolizei, Lf Tc şi celulele NK se fixează pe alte celule ţintă, întreţinând procesul. Lf Tc şi celulele NK sunt protejate de acţiunea perforinei prin proteoglicanii pe care-i secretă.

5. Citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC)

Celulele citotoxice care au receptori Fc pot fixa şi liza celulele-ţintă acoperite de IgG. Monocitele şi polinuclearele pot avea o activitate ADCC împotriva celulelor tumorale. Eozinofilele şi monocitele sunt cele mai importante celule efectoare faţă de Schistosomele acoperite de Ac. În acest sistem (care poate fi aplicat şi pentru alţi paraziţi) clasa de Ac este IgE care are o acţiune dublă: eliberarea din mastocite a factorilor chemotactici pentru eozinofile, apoi legarea acestora de celulele parazitare-ţintă. Mecanismul litic al celulelor mieloide efectoare ale ADCC diferă de cel al celulelor grupului NK/K.

6. Rolul macrofagelor

Macrofagele joacă un rol major în imunitatea mediată celular, ele fiind implicate în declanşarea răspunsului imun ca celule prezentatoare de antigen, în inflamaţie, în faza efectoare a imunităţii antitumorale şi antimicrobiene.



a. Activarea macrofagelor

Activarea macrofagelor se realizează în etape şi necesită stimuli secvenţiali de limfokine, endotoxine şi diverşi mediatori ai inflamaţiei. Dezactivarea este efectul PG. Legarea macrofagelor de celulele tumorale se face fie printr-un receptor pentru o structură necunoscută de pe suprafaţa celulară tumorală, fie prin receptorul Fc. În cazul în care un Ag străin nu poate fi degradat, se acumulează Lf T, care eliberează limfokine, acest fenomen ducând la agregarea şi proliferarea macrofagelor, cu apariţia unei mase nodulare caracteristice, numită granulom (format din celule gigante multinucleate, celule epitelioide şi macrofage activate). Aceste granuloame secretă limfokine care atrag şi activează macrofagele: celulele T joacă un rol dublu în formarea granuloamelor prin acumularea şi activarea celulelor fagocitare. Acest tip de granuloame sunt caracteristice infecţiilor cu germeni intracelulari (M. tuberculosis, M. leprae, Leishmania, Listeria monocytogenes) sau cu paraziţi persistenţi (ouă de Schistosoma). O analiză histochimică a granulomului evidenţiază celulele CD4+ situate în centrul reacţiei şi celulele CD8+ situate în periferie. Majoritatea funcţiilor macrofagelor necesită „activarea" celulară. Distrugerea paraziţilor intracelulari şi a anumitor celule tumorale depinde de activarea macrofagelor prin factori limfocitari. Când Ag este prezentat celulelor T, acestea sunt stimulate şi eliberează factori numiţi limfokine, care activează macrofagele. În timp ce activarea Lf T este specific antigenică, activarea macrofagelor este independentă de Ag. Limfokinele produse ca răspuns la un microorganism pot contribui prin activarea macrofagelor şi la distrugerea altui microorganism. Modificarea prototipului funcţional al macrofagului (de la celule inflamatorii la celule efectoare ale răspunsului imun celular, celulele prezentatoare de antigen şi chiar cu rol în reglarea răspunsului imun) depinde nu numai de factorii proveniţi din microorganisme sau celule tumorale, ci şi de cooperarea celulară (Lf Th). Stimulii nespecifici (produşi ai metabolismului bacterian, microorganisme opsonizate) activează macrofagele, acestea obţinând diverse funcţii, precum chemotaxia, fagocitoza şi proliferarea.

b. Dintre factorii activatori ai macrofagelor derivaţi din cooperarea celulară din RI, cel mai important este IFNγ. Macrofagul formează legături cu unele celule T (prin expresia crescută de LFA1), prezintă Ag (prin exprimarea membranară crescută de CMH II) şi are o rată redusă de proliferare.

(1) IFNγ este cel mai important factor al activării macrofagelor. La capătul carboxi-terminal se leagă prin receptori, macrofagele având pe suprafaţa lor 3000-15000 receptori.

(2) Activarea completă a macrofagelor este realizată prin IFNγ şi LPZ care acţionează sinergic, dar la nivelul genomului acţionează diferit (IFNγ stimulează sinteza ARNm pentru moleculele CMH II, în timp ce LPZ o inhibă).

c. Macrofagul iniţial responsiv are funcţie fagocitară, ulterior devine celulă prezentatoare de antigen pentru ca macrofagul activat să devină o celulă efectoare cu proprietăţi bactericide-tumoricide.

(1) Prin IL-1 contribuie la vasodilataţia locală, deoarece aceasta stimulează ciclooxigenaza en-

telială cu amplificarea sintezei locale de PGI_2. PGI_2 acționează sinergic cu histamina eliberată prin degranularea mastocitelor periarteriolare. IL-1 și TNF stimulează marginația PMN prin amplificarea exprimării endoteliale de ICAM-1 și ICAM-2 prin care se formează legături cu LFA 1, bine reprezentate pe leucocite.

(2) Prin IL-8, MIP (macrophage inflammatory protein 1), MCP (macrophage chemoatractant protein 1) și LTB-4, macrofagele au efect chemotactic asupra PMN aderate la endotelii.

(3) IL-1 și TNF reduc exprimarea endotelială de trombomodulină ce se repercută asupra proteinei C și reduc inhibarea coagulării pe calea intrinsecă (efect procoagulant local al macrofagelor). IL-1 are acțiune procoagulantă, favorizând agregarea plachetară prin stimularea sintezei endoteliale de FAP și facilitând aderarea plachetară prin stimularea sintezei endoteliale de factor von Willebrand.

(4) IFNγ și TNF favorizează exprimarea endotelială de molecule CMH II, macrofagele amplificându-și funcția de celule prezentatoare de antigen. Această reactivare a celulelor endoteliale induce sinteza de IL-6, care are acțiune sinergică cu IL-1 la două nivele:

- stimulează sinteza de ACTH la nivel adenohipofizar, amplificând producerea de glucocorticoizi;
- la nivel hepatocitar.

IFNγ și TNF activează producerea de proteine de fază acută, care au funcții hemostatice în procesul acut inflamator din majoritatea răspunsurilor imune celulare.

O. Reglarea răspunsului imun

În răspunsul imun agenții reglatori sunt chiar antigenele și componentele intrinseci ale sistemului imunitar.

1. Efectul reglator al anticorpilor. În imunitatea umorală, mecanismul de reglare cel mai simplu este cel prin care Ac circulanți modulează propriul nivel de sinteză. În combinație cu Ag, Ac intră în competiție cu receptorii pentru Ag exprimați pe Lf B. Acest mecanism depinde de concentrația de Ac, de afinitatea lor și este independent de porțiunea Fc a lor. Ac au un efect supresor dependent de fragmentul Fc, întreg Ac acționând pentru a forma o punte între receptorul pentru Ag și receptorul Fc. Efectul supresor este obținut cu concentrații reduse de Ac întregi, concentrații la care fragmentele F(ab')2 nu au nici un efect. Acestea acționează la concentrații foarte mari și inhibă simultan faza de sensibilizare a celulelor T și B și faza de diferențiere a celulelor B în celule prezentatoare de Ag. Dozele de Ac, insuficiente pentru a inhiba complet producția lor, duc la creșterea afinității, astfel încât reglarea intervine asupra nivelului afinității Ac produși: fixarea Ag de către Ac scade concentrația Ag liber. Celulele B cu afinitate mare fixează Ag disponibil, se divizează și se diferențiază în celule prezentatoare de Ag cu afinitate mare.

Ig cu acțiune amplificatoare asupra răspunsului imun umoral sunt IgM, care se leagă de FcμR al Lf Th, favorizând captarea Ag și activarea acestor celule. IgM favorizează și captarea Ag de către monocite-macrofage.

IgG are efecte inhibitorii (mai ales IgGl), supresia realizată fiind Ag-specifică. IgG are trei nivele de acțiune:

– prin F(ab')2 interacționează cu epitopii, blocându-i;

– activează Lf Ts nespecifice prin fixarea pe FcγR sau Lf Ts Ag-specifice prin interacțiuni idiotip-anti-idiotip;

– inactivează Lf B Ag-specifice prin fixarea pe FcγR de pe suprafața lor.

2. Efectul reglator al complexelor imune

Complexele imune amplifică răspunsul imun atunci când există Ag în exces, în raport cu Ac. Prezența Ac pe o celulă prezentatoare de Ag favorizează prezentarea Ag celulelor B. Un efect similar este produs prin fixarea pe celulele prezentatoare de Ag a fragmentelor C3b rezultate din activarea C prin CI (amplificarea răspunsului imun). Când receptorii Fc și receptorii pentru Ag sunt legați prin CI, celulele B primesc un semnal care le împiedică intrarea în faza de producere de Ac (inhibarea răspunsului imun). Ac produși precoce amplifică răspunsul imun, în timp ce Ac produși tardiv îl inhibă. Acest ultim mecanism intervine atunci când concentrația de Ac o depășește pe cea necesară neutralizării Ag. Efectul Ac și al CI este influențat de izotipul Ac. IgM amplifică răspunsul imun. Acest efect are cinci caracteristici: este Ag-specific, nu are specificitate de epitop, amplifică numai răspunsul imun primar, favorizează inducerea memoriei imunologice, este dependent de C. Efectul stimulator al CI cu IgM necesită (în afară de stimularea Lf B, prin fixarea CI pe receptorii C aflați pe membrana acestora) și o preactivare a Lf B prin factori celulari T. IgG au un rol supresor. Acest efect are câteva caracteristici: este Ag-specific, nu are specificitate de epitop, este independent de Lf T și inhibă inducerea memoriei imunologice față de Ag particulate. Producerea lui are loc prin două mecanisme:

– inhibarea Lf B prin fixarea CI la FcγR, cu creșterea concentrației de AMPc, care are un efect depresor;

– legarea unui mare număr de FcγR de către CI induce comutarea funcției Lf B de celulă prezentatoare de antigen în celulă fagocitară sau celulă prezentatoare de Ag.

3. Reglarea idiotipică

Constituția antigenică a regiunii V a unei IgG este numită idiotip. Determinanții antigenici constituenți ai idiotipului sunt numiți idiotipi. Partea regiunii V care determină situsul de legare a Ag este numită paratop. Anumiți idiotipi se află în paratop, iar alții, în afara lui. Regiunile variabile și hipervariabile ale Ac pot acționa ca determinanți antigenici. Producerea de Ac anti-idiotip arată că există Lf capabile de a recunoaște situsurile Ac și receptorii pentru Ag. Interacțiunile reglatoare dintre celule și Ac se pot produce prin intermediul situsurilor de recunoaștere a Ag. Aceasta se explică prin heterogenitatea din regiunea V a Ig. Anti-idiotipii dirijați împotriva idiotipilor situați în situsul Ac sunt diferiți de cei care reacționează împotriva idiotipilor situați în afara paratopului (primii inhibă interacțiunea dintre situsul Ac și haptenă). Anti-idiotipul poate juca rol de Ag în creșterea sau diminuarea răspunsului imun. Anti-idiotipul are o particularitate în raport cu Ag: are un fragment Fc și reacționează cu receptorii Fc. Efectul stimulator al Ac anti-idiotip se datorează activării directe a Lf B, activării Lf Th și inhibării Lf Ts. Prin stimularea Lf B apar Ac anti-idiotip al căror rol este de a activa un număr tot mai mare de Lf din aceleași clone. Ei stimulează și Lf care nu au venit în contact direct cu Ag, precum și Lf B care au fost costimulate de Lf Th specifice. Activarea Lf Th se realizează prin stimularea lor de către Ac anti-idiotip specifici față de fracțiunea „carrier" a Ag sau prin stimularea clonelor Th idiotip-specifice. Inactivarea Lf Ts prin Ac anti-idiotip se realizează prin legarea receptorilor de suprafață.

Ac antiidiotip sunt produși cu ocazia răspunsului imun. Ei coexistă în ser cu idiotipii corespunzători, formând CI. Reglarea anti-idiotipică este responsabilă de producerea de Ac. Un argument în favoarea rolului fiziologic al reglării idiotipice este prezența naturală, în ser, a unei cantități de anti-idiotipuri comparabilă cu cea necesară pentru realizarea experimentală a unui răspuns imun.

Antigenele au un rol primordial în reglarea fazei de producere de Ac, iar reglarea idiotipică poate dirija răspunsul Ac față de un spectru particular de idiotipi.

Efectul supresor al concentrațiilor crescute de Ac anti-idiotip se realizează prin inhibarea Lf B, inhibarea Lf Th și activarea Lf Ts specifice.

4. Reglarea prin celulele Th, Ts și Tc

Lf Th au două roluri:

a) orientează răspunsul imun către o reacție celulară sau către una umorală, în funcție de particularitățile Ag (Ag cu dezvoltare intracelulară activează Lf Thl cu obținerea unui RI celular, iar Ag cu dezvoltare extracelulară stimulează Lf Th2, inducând un RI umoral);

b) amplifică atât răspunsul imun umoral, cât și pe cel celular.

Ambele funcții ale Th se realizează prin intermediul IL elaborate de ele. Lf Thl inhibă Lf Th2 prin IFNγ, iar Lf Th2 le inhibă pe cele Thl prin IL-10. Orientarea către un tip de răspuns imun se datorează nu numai inhibării Lf Th2, ci și citolizei Lf B din zona de conflict imun, sub acțiunile LT și a IFNγ. Funcția helper implică și stimularea CPAg, care își amplifică funcția de exprimare a Ag sub influența IFNγ (Thl) și IL-4 (Th 2). Această funcție se exercită doar dacă sunt inhibate Lf Ts de către Lf Tcs. Acestea sunt inactive în absența Lf Th și a Lf Ts.

5. Reglarea genetică prin gene asociate CMH

Particularitățile răspunsului imun depind în mare măsură de genele asociate CMH (Ir-imune response genes). Acestea sunt genele CMH II, având un rol central în prezentarea Ag Lf Th. Genele își exercită controlul în principal asupra Lf T, ele fiind implicate în procesul celulelor prezentatoare de Ag-Lf Th. Aceste gene controlează și prezentarea Ag, în funcție de haplotipul CMH, către Lf Th sau către cele Ts.

6. Reglarea genetică independentă de CMH

S-a descris un sistem polimorf de gene care controlează diversele funcții macrofagice, în principal pe cea fagocitară.

7. Reglarea prin neurotransmițători

a. Substanța P

Este un neurotransmițător peptidic din clasa tahikininelor, având efecte imediate. Efectele sale stimulatoare pe răspunsul imun se realizează prin legarea de receptori specializați aflați pe Lf T și B, având efect mitogen asupra primelor și stimulând Lf B cu producerea de Ac (mai ales IgA). În imunitatea nespecifică intervine prin vasodilatație și hiperpermeabilizare.

b. VIP (peptidul vasoactiv intestinal)

Este eliberat de mastocite și PMN. Efectele sale imunosupresoare se produc fie prin acțiune directă asupra Lf T, cărora le reduce migrarea și activarea, fie indirect, prin stimularea medulosu-

prarenalei în producerea de catecolamine care favorizează activitatea sistemului adenilciclază-AMPc, inhibând astfel funcțiile Lf B și T.

c. Serotonina – efectul său imunodepresor se produce fie prin acțiune directă asupra celulelor implicate în RI, reducând exprimarea CMH II și a IL-2R, fie prin acțiune indirectă prin intermediul sistemului nervos vegetativ simpatic, pe care îl activează.

8. Reglarea prin glucocorticoizi

Glucocorticoizii în concentrații mici au efect stimulator asupra răspunsului imun prin inhibarea activității Lf Ts, iar la concentrații mari au efect supresor, prin modificarea activității Lf și a celulelor nespecifice implicate în răspunsul imun.

9. Discriminarea self și non-self

Această discriminare necesită integrarea unui anumit număr de semnale. Primul este factorul timp: Ag sunt acceptate ca elemente ale self-ului, cu condiția ca ele să persiste un timp suficient de lung în organism. În viața embrionară este suficient ca Ag să fie prezent în timpul maturării sistemului imun. Ulterior, starea de toleranță poate fi atinsă printr-un mecanism simplu de „toleranță" a Lf imature. La adult, nu este suficient un astfel de mecanism. Odată ce sunt deja prezente Lf mature, starea de toleranță mai poate fi indusă cu anumite Ag (ca IgG străine). Majoritatea Ag posedă suficient de multe proprietăți adjuvante pentru a induce un răspuns primar. Ele pot induce și toleranță, dacă sunt injectate în doze suficiente și repetate frecvent. Dimpotrivă, administrarea lor în aceeași perioadă, dar în doze intermitente, poate amplifica răspunsul imun.

P. Toleranța imunitară

Toleranța imunitară este starea care reprezintă „inversul" imunității: inducerea unei stări de lipsă de răspuns față de un Ag dat (în acest caz numit „tolerant"). Această stare de „areactivitate" sau de toleranță este activă și specifică. Toleranța unui organism este „pregătită" printr-o expunere inițială la un Ag, ea relevându-se la reexpunerea la același Ag. Acest organism își păstrează capacitatea de răspuns imun la toate celelalte Ag care nu dau reacții încrucișate cu Ag care a indus starea de toleranță (exemplu: posibilitatea tolerării grefei allogenice de piele după pregătirea corespunzătoare a organismului receptor). Ruperea toleranței induce fenomene autoimune și este condiționată de existența unor tulburări în reglarea imună. Antigenele care induc starea de toleranță au o latură tolerogenă și o latură imunogenă (toleranța se va manifesta și față de aceasta). În medierea toleranței intervin atât Lf B, cât și Lf T, care sunt capabile să transfere această stare la receptorii singenici.

1. Modalități de inducere a toleranței

Celulele B imature sunt capabile de toleranță în contact cu un Ag, dar devin din ce în ce mai rezistente pe măsura transformării lor în celule mature și apoi în celule prezentatoare de Ag. Susceptibilitatea celulelor T nu se modifică atât de mult în cursul ontogenezei lor. Deoarece în timpul dezvoltării sistemului imun al unui organism fetal sau în primele săptămâni de viață neonatală nici un Lf nu atinge maturarea, în aceste stadii de dezvoltare el este foarte sensibil la inducerea toleranței.

a. Modalități de inducere a toleranței celulelor B

(1) Distrucția clonală

Celulele B imature care recunosc Ag pentru prima dată sunt capabile de toleranță în prezența unor concentrații reduse de Ag. Maturarea lor este abolită și ele nu mai sunt capabile de a răspunde normal la un stimul antigenic (prin distrugerea de clone imature). Această ipoteză nu explică prezența autoanticorpilor la subiecții normali sau cu boli autoimune. La indivizii normali s-au detectat autoanticorpi care, în cantități mici, au rol în eliminarea continuă a autoantigenelor. Acești Ac (IgM) sunt produși de Lf B CD5+ care nu sunt implicate în deleția clonală.

(2) Epuizarea clonală

Stimularea antigenică repetată cu un Ag T-independent în doze imunizante poate antrena o epuizare clonală. În această formă de toleranță, toate celulele B mature capabile de a răspunde la acel Ag sunt stimulate și se diferențiază în celule prezentatoare de Ag cu viață scurtă (stadiul terminal al diferențierii celulelor B). Astfel, nu mai rămân celule capabile de a răspunde unei stimulări ulterioare cu același Ag.

(3) Eliminarea funcțională

– Antigene T-dependente. Pentru ca o celulă B să răspundă normal la Ag T-dependente, ele trebuie să primească un semnal de cooperare („help") de la celulele Th specifice. Celula B se fixează pe un determinant antigenic și primește semnalul de cooperare de la celula Th fixată pe un alt determinant. Dacă acest semnal nu se produce, celula B nu poate răspunde normal.

– Antigene T-independente. Există polimeri cu greutate moleculară mare la nivelul determinanților antigenici repetitivi care sunt capabili de a forma

asociaţii multiple cu o celulă B; semnalul de cooperare nu mai este necesar. Dacă un Ag-independent este prezentat în exces unei celule B sau sub o formă neimunogenă, aceasta nu mai poate furniza un răspuns normal, observându-se încă un mod de pierdere funcţională.

b. Modalităţi de inducere a toleranţei celulelor T

Singurele Ag implicate în inducerea acestei toleranţe sunt Ag T-dependente. Modalităţile de inducere a toleranţei celulelor T sunt asemănătoare cu cele ale celulelor B. Şi celulele T imature pot suferi o distrucţie clonală. În timp ce celulele B au funcţii identice (sinteza de Ac), între celulele T există mai multe subpopulaţii care au funcţii foarte diferite. La concentraţii mici de Ag sunt stimulate Lf Ts care eliberează factori inhibitori ai Lf Th-Lf B sau care interferă relaţia CPAg-Lf Th, modalităţi prin care RI nu mai are loc. Doze foarte mari de Ag T-independente pot produce o bună toleranţă a celulelor prezentatoare de Ag. În cazul concentraţiilor foarte mari de Ag se blochează receptorii de suprafaţă ai celulelor şi interferă secreţia de Ac. La concentraţii mai mari de Ag, scade activitatea Lf Ts prin inhibarea lor de către Lf, Tcs, care sunt stimulate de dozele mari de Ag. Celulele Ts au rol în transferul de toleranţă la un organism receptor, cu ajutorul celulelor T. În acest caz, toleranţa este temporară şi este menţinută prin prezenţa continuă a celulelor Ts.

2. Caracterele generale ale inducerii toleranţei celulelor T şi B

Celulele B şi T diferă atât prin susceptibilitatea lor la inducerea toleranţei, cât şi prin cinetica toleranţei, durata acesteia şi dozele de Ag necesare. Toleranţa celulelor T este indusă mult mai rapid şi este de mai lungă durată decât cea a celulelor B.

a. Întârzierea inducerii

Celulele T splenice şi timice sunt rapid „tolerizate“ (în câteva ore de la injectarea Ag T-dependent). Acelaşi Ag induce toleranţa celulelor B splenice în 4 zile, iar a celulelor medulare în 15 zile. Dimpotrivă, Ag T-independente induc toleranţa celulelor B mult mai rapid. Acest fenomen poate fi explicat prin aviditatea mult mai crescută a acestor Ag multivalente pentru celulele B sau prin interacţiunea preferenţială a lor cu diferitele categorii de celule B.

b. Doza de antigen

Deoarece susceptibilitatea celulelor B la inducerea toleranţei se modifică în cursul maturării lor, dozele de Ag necesare pentru aceasta sunt de 100-1000 ori mai mari decât cele necesare pentru inducerea toleranţei celulelor T.

– Toleranţa de doză mică - este indusă de administrarea continuă sau repetată de doze mici de Ag, inferioare celor care produc răspunsul imun. Acest tip de toleranţă este controlat de Lf Ts (acestea sunt stimulate de doze mici de Ag, în timp ce activarea Lf Th necesită doze mai mari).

– Toleranţa de doză mare - este indusă de doze foarte mari de Ag, supraimunogene. Deoarece Ag T-independente nu produc, în general, toleranţă de doză mare, în acest model de răspuns intervin atât Lf Th, cât şi Lf B.

c. Persistenţa antigenului

Pentru menţinerea stării de toleranţă este necesară prezenţa continuă a Ag. Aceasta explică de ce o singură injectare a unui Ag care are un catabolism lent (polimeri ai acizilor aminaţi dextrogiri) induce o toleranţă de mai lungă durată decât cea indusă de un Ag care se metabolizează rapid.

d. Specificitatea determinanţilor antigenici

Toleranţa este specifică determinanţilor antigenici şi nu Ag întregi. Este posibilă apariţia unei toleranţe faţă de mai multe Ag diferite, dacă celulele T sunt „tolerizate“ faţă de un determinant antigenic comun acestora.

e. Durata

Toleranţa celulelor T durează mai mult timp decât cea a celulelor B. Atunci când toleranţa este obţinută prin eliminare clonală, revenirea la normal depinde de timpul necesar regenerării Lf mature din populaţia celulelor suşe. Dacă toleranţa este obţinută prin blocarea celulelor prezentatoare de Ag (exemplu - în toleranţa indusă prin doze mari de LPZ), transferul celulelor tolerante într-un mediu fără Ag antrenează pierderea rapidă a acestei stări.

f. Calea de pătrundere a Ag

Dacă Ag este administrat pe o cale predominant imunogenă (i.v. sau intraperitoneal), nu apare un efect "tolerogen".

g. Starea imună a organismului

În perioadele embriofetală sau perinatală, contactul organismului cu Ag induce o stare de toleranţă imună (acest fenomen având ca substrat morfologic distrucţia clonală), în timp ce în perioada adultă, contactul cu Ag are un efect limitat în timp.

3. Toleranţa incompletă

Toleranţa faţă de un Ag nu este totdeauna totală; ea poate interesa doar anumite aspecte ale răspunsului imun.

a. Afinitatea şi izotipia anticorpilor

Ca răspuns la o a doua expunere la Ag se observă o comutare izotipică, rezultând Ac din clasa IgG cu afinitate mai mare decât a IgM iniţiale. O perturbare sau blocare a acestei maturări poate conduce la o toleranţă incompletă, la a doua injectare a Ag rezultând un răspuns anticorpic al

cărui spectru izotipic este modificat sau a cărui afinitate este inferioară celei normale. Aceasta se poate datora unei toleranţe preferenţiale a celulelor B cu înaltă afinitate, blocării celulelor prezentatoare de Ag la un izotip dat şi/sau acţiunii celulelor Ts.

b. Răspunsul umoral şi celular

Un Ag poate induce un răspuns imun umoral fără să inducă şi un răspuns imun mediat celular. În acest caz, celulele Thsr, responsabile de hipersensibilitatea întârziată, sunt „tolerizate", în timp ce celulele Th şi B nu sunt. Această diferenţă de răspuns este dată de acţiunea celulelor reglatoare ale răspunsului imun în funcţie de doza de Ag, de o modificare chimică a acestuia şi de modul său de prezentare.

c. Determinanţii antigenici

Se poate induce o stare de toleranţă faţă de un determinant antigenic, independent de ceilalţi. Acest fenomen depinde de mărimea determinanţilor, densitatea lor şi de diferenţele dintre ei în ceea ce priveşte afinitatea pentru receptorii celulelor B.

d. Specificitatea tisulară

Alloantigenele străine recunoscute de A pe celulele tegumentare ale suşei B nu sunt exprimate pe celulele hematopoietice B, la care a fost tolerizat A.

4. Mecanismele inducerii toleranţei

a. Toleranţa indusă de antigen

– Toleranţa celulelor B

Celulele B pot fi "tolerizate" faţă de o varietate de Ag T-independente. Aceste Ag sunt metabolizate lent, indicând astfel o toleranţă de lungă durată. Răspunsul celulelor B la aceste Ag depinde de doza de Ag. În pofida înaltei lor aviditâţi pentru celulele B, Ag T-independente trebuie folosite în doze mult mai mari decât cele T-dependente pentru a induce toleranţă. Celulele T nu joacă nici un rol în toleranţa faţă de Ag T-independente. Studiile au demonstrat absenţa oricărui factor umoral în inducerea toleranţei clonelor de celule B mature, sugerând că mecanismele implicate sunt eliminarea clonală sau blocarea celulelor prezentatoare de Ag.

Spre deosebire de celulele B mature, cele neonatale sunt mult mai sensibile la inducerea toleranţei. Dozele de Ag necesare sunt de 100 ori mai mici pentru nou-născuţi decât pentru adulţi. Inducerea toleranţei celulelor B faţă de Ag T-dependente este mai dificil de studiat, deorece celulele B sunt activate de un semnal de cooperare de la celulele Th şi există specificitate pentru anumiţi determinanţi antigenici („carrier"). Nu se poate induce toleranţă faţă de aceste Ag dacă mecanismul de cooperare este inoperant.

– Toleranţa celulelor T

Toleranţa celulelor T mature se poate obţine fie printr-o pierdere funcţională a celulelor T, fie prin inducerea celulelor Ts. Experimental, s-a demonstrat că:

– eliminarea celulelor Th apare precoce, înaintea producerii de celule Ts;

– eliminarea celulelor Th poate fi indusă de stimuli care nu provoacă apariţia celulelor Ts (toleranţa indusă în absenţa celulelor Ts; exemplu - tratamentul cu ciclofosfamidă);

– toleranţa obţinută prin eliminarea celulelor Th nu poate fi transferată şi persistă şi după dispariţia celulelor B.

La vârsta adultă, celulele T sunt mult mai sensibile la tolerizare decât Lf B. Inducerea iniţială a toleranţei necesită, în afara eliminării funcţionale a unor clone celulare B sau T, doze şi forme antigenice diferite. Nu este necesară ataşarea de receptorii celulelor T a unor doze mari de Ag multivalente, fapt ce sugerează că toleranţa acestor celule poate fi indusă printr-un semnal unic. Celulele Ts pot acţiona fie prin interferarea procesului de cooperare T-B, fie prin blocarea directă a funcţiilor celulelor Th, Tc şi a altor populaţii T. Anumite Ag sunt atât de imunogene, încât nu pot induce toleranţă decât dacă sunt injectate împreună cu un agent imunosupresor puternic (exemplu ciclofosfamida). Aceste stări de toleranţă sunt menţinute prin celulele Ts.

b. Toleranţa indusă prin anticorpi

Situsul de fixare a unui Ag de un Ac oarecare se poate comporta ca un Ag (idiotip) şi poate induce formarea de Ac specifici (Ac antiidiotip). Aceştia recunosc idiotipii împotriva cărora sunt produşi şi se fixează pe ei, antrenând agregarea receptorilor Ig de suprafaţă. Ei reproduc exact acţiunea unui Ag şi pot induce o toleranţă specifică (sau, în anumite condiţii, un RI). Blocând receptorii de suprafaţă celulari printr-un anti-idiotip, se poate suprima acest idiotip, modificându-se proprietăţile RI faţă de Ag în cauză, toleranţa la Ag devenind parţială, deoarece rămân prezenţi alţi Ac specifici Ag, dar care au un idiotip diferit. În alte cazuri, injectarea neonatală a unui antiidiotip interferă cu producerea acestui idiotip în cursul răspunsului, ceea ce antrenează o toleranţă prelungită. În anumite situaţii, un organism îşi poate induce producerea de anti-idiotipi proprii (auto anti-idiotipi), ceea ce antrenează o toleranţă specifică faţă de determinanţii recunoscuţi de aceşti idiotipi. Dacă idiotipul se află pe un receptor implicat în recunoaşterea Ag unui ţesut străin, acesta duce la tolerizarea organismului la grefele de ţesut care exprimă Ag recunoscute de acest receptor. Un alt mecanism de ne-respingere a grefei este

reprezentat de fenomenul facilitării pasive. Allo-antiserurile specifice determinanţilor antigenici ai regiunii H-2I ai unui ţesut străin inhibă rejetul grefei la organismul receptor. Allo-Ac se fixează pe determinanţii grefonului şi blochează recunoaşterea acestora de către celulele Th ale primitorului, implicate în rejetul de grefă.

5. Medicamentele imunosupresoare şi inducerea toleranţei

Administrarea de imunosupresoare nu poate induce toleranţă specifică antigenică, deoarece ele acţionează în acelaşi mod asupra tuturor clonelor sensibile. Unele dintre ele acţionează preferenţial asupra anumitor subpopulaţii limfocitare (exemplu – ciclosporina A acţionează de elecţie asupra celulelor T). Efectul medicamentelor imunosupresoare nu poate deveni specific în cazul în care Ag este inclus în protocolul de „tolerizare"; medicamentul acţionează ca un cofactor al „tolerogenezei".

Ciclofosfamida acţionează pentru inducerea toleranţei faţă de un Ag prin două mecanisme:

– scade pragul de inducere a toleranţei;

– blochează diferenţierea celulelor stimulate de Ag.

Ciclofosfamida acţionează atât asupra celulelor B, cât şi asupra celulelor T. Creşterea sensibilităţii la „tolerogeneză" a Lf B tratate cu ciclofosfamidă este legată de incapacitatea lor de a-şi regenera într-un ritm normal receptorii Ig de suprafaţă. Nici celulele B neonatale nu au capacitatea de a-şi regenera receptorii după contactul cu Ag şi redistribuirea receptorilor.

6. Toleranţa self-ului

Fenomen natural care apare prin procesul de educaţie a Lf T.

Ipoteze ale tolerării self-ului:

a) Ipoteza eliminării celulelor Th presupune incapacitatea clonelor celulelor B de a răspunde antigenic în absenţa activităţii T „helper" specifice, fapt determinat de eliminarea clonală a celulelor Th anti-self. Dacă se folosesc substanţe adjuvante sau mitogene, celulele B se pot lipsi de o activitate T „helper".

b) Ipoteza supresiei nu presupune eliminarea clonală, ci supresia continuă a funcţiilor celulelor B şi Th de către celulele Ts. Pierderea Ts antrenează ruperea toleranţei. Celulele Ts sunt implicate şi în imunoreglarea răspunsurilor imune normale.

În concluzie:

Pentru a suprima rejetul unei grefe se poate încerca fie reproducerea toleranţei faţă de self, fie activarea populaţiei celulelor Ts. Starea autoimună provocată de ruperea toleranţei self-ului.

Antigenele asupra cărora apare atacul autoimun sunt Ag normale, exprimate pe celulele tisulare sau reprezintă epitopi din structura unor produse normale de secreţie (Ig, factori de coagulare etc).

Reacţia imună poate fi de tip umoral, celular sau mixt şi conduce la starea de boală. AutoAc pot fi specifici pentru determinanţii unui organ sau pentru determinanţii mai multor organe. Leziunile organice observate în bolile autoimune sunt caracterizate de infiltrarea organelor ţintă cu mononucleare şi de prezenţa unor reacţii de hipersensibilitate întârziată faţă de autoAg respective care coexistă cu autoAc specifici (acest fapt sugerează asocierea mecanismelor umorale cu cele celulare în majoritatea bolilor autoimune).

a. Mecanismele ruperii toleranţei

(1) Recunoaşterea autoantigenelor – majoritatea autoAg coexistă cu celulele imunologic competente şi, probabil, sunt timo-dependente.

(2) Activarea limfocitelor – existenţa şi „inerţia" Lf B autoreactive implică inhibiţia globală a mecanismului activării Lf B (aceasta este controlată de Lf Ts). Reacţia imună poate surveni prin suprimarea supresiei (tratament cu ciclofosfamidă) sau prin ocolirea supresiei (activarea directă a Lf T, a Lf B şi T efectoare sau a Lf Tcs).

(3) Modificarea producţiei de autoanticorpi

AutoAc bolilor autoimune pot fi IgG, IgM, IgA sau chiar IgE. Controlul sintezei lor este efectuat de Lf Th şi Ts. Atât receptorii celulelor limfoide autoreactive, cât şi autoAc exprimă determinanţi idiotipici privaţi şi publici. Acestea reprezintă, de fapt, o mare varietate de autoAg, care ar putea fi cauzele autoimunizării (ipoteza posibilităţii apariţiei unei reacţii încrucişate între idiotipul unui Ac specific pentru un Ag şi un determinant corespunzător din structura unui autoAg).

b. Factorii care influenţează ruperea toleranţei:

(1) Factori predispozanţi sau favorizanţi:

• genetici:

– dependenţi de sex – bolile autoimune sunt mai frecvente la femei (LES, PR, tiroidite). Cu mici excepţii (spondilita anchilopoietică), impregnarea estrogenică are un efect favorizant asupra dezvoltării bolilor autoimune, iar cea androgenică un rol protector;

– dependenţi de CMH – riscul este mai mare pentru alelele HLA-A1, HLA-B8 şi HLA-DR3. Ultimele două haplotipuri coexistă cu deficitul funcţional al Lf Ts, cu excesul de Lf TcCD4+ şi cu hiperreactivitatea limfocitară T/B spontană sau indusă prin mitogeni.

• **vârsta** – la vârstnici există o hiperreactivitate a Lf B față de autoantigene și la activatori policlonali, care evoluează în paralel cu scăderea funcției Lf Ts Ag-specifice.

• **infecțiile virale** – stimularea policlonală a Lf B și/sau a Lf T induce sinteza de autoanticorpi. Activarea policlonală a Lf T conduce la eliberarea în principal de IFN, care favorizează exprimarea anormală de CMH II pe celule somatice, care devin celule prezentatoare de Ag.

• **neoplazii sau deficite autoimune.**

(2) Factori declanșatori:
– infecțiile bacteriene;
– medicamente;
– antigenele „sechestrate" prin existența unor bariere anatomice care ajung în contact cu sistemul imun (Ag mielinei, corneei, tiroglobulina) prin microvascularizație locală sau prin lichidele biologice. În cazul în care aceste Ag sunt eliberate în cantitate mare se rupe toleranța și apare răspunsul imun.

II. IMUNOPATOLOGIE RENALĂ

NOȚIUNI GENERALE

Majoritatea bolilor renale glomerulare și multe din afecțiunile tubulointerstițiale sau vasculare sunt determinate de procese imune; acestea lezează direct structurile renale sau participă la progresia unor leziuni renale inițiate de procese neimune. Mecanismele imune implicate în producerea afecțiunilor renale pot fi clasificate:
• în funcție de tipul reacției imune: umorală sau celulară;
• în funcție de natura antigenului (Ag): nativ/nenativ; exogen/endogen; circulant/„plantat" (fixat); solubil/insolubil; reînnoibil/nereînnoibil;
• în funcție de mecanismul efector: exogen/endogen.

Procesele imune determină leziuni la nivel renal prin intermediul unor mediatori ai inflamației, solubili (componente ale complementului, factori de coagulare, limfokine, monokine, peptide, eicosanoizi) sau celulari (leucocite, trombocite).

1. Clasificarea mecanismelor imune implicate în bolile glomerulare, vasculare și interstițiale:

a. Mecanisme cu anticorpi (Ac) endogeni sintetizați în circulație, care reacționează cu:

• Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil:
– nefrite prin Ac antiMBG;
– nefrite prin Ac antiMBT;
– nefrita lupică (?).

• Ag nativ, solubil, endogen, reînnoibil (complexe imune (CI) in situ):
– nefrita Heymann (gp330);
– GN membranoasă idiopatică;
– poliangeita microscopică (mieloperoxidaza).

• Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil, plantat la locul leziunii (CI in situ):
– albumină serică bovină cationică;
– virusuri;
– histone, ADN;
– produse bacteriene;
– idiotipi ai IgG, IgM sau IgA.

• Ag nonnativ, solubil, endogen, reînnoibil, circulant (complexe imune circulante (CIC)):
– boala acută a serului (Ag ale proteinelor serice);
– GN acută postinfecțioasă.

• Ag nonnativ, solubil, endogen, reînnoibil, circulant:
– Ag ale țesuturilor normale (tireoglobulină, antigenele HLA, Ag de membrană eritrocitară, ADN);
– Ag din țesuturi patologice (Ag tumorale, copolimeri medicament - țesut, ADN alterat);

• Ag nonnativ, solubil, exogen, reînnoibil (CI in situ):
– endocardita bacteriană;
– virusuri.

b. Mecanisme cu Ac exogeni administrați care reacționează cu:

• Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil:
– boala acută a serului (nefrita Masugi).

• Ag nativ, solubil, endogen, reînnoibil (CI in situ):
– nefrita pasivă Heymann (gp330);
– nefrita mezangiopatică (anti - Thy 1.1).

• Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil plantat la sediul leziunii:
– nefrita Concanavalina A;

• Ag nonnativ, solubil, exogen, nereînnoibil, circulant:
– boala pasivă a serului.

c. Mecanisme imune celulare

• Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil
– boli prin Ac antiMBG (componenta celulară);
– antiMBT.

• Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil plantat la sediul leziunii:
– virusuri
– bacterii.

2. Mecanisme imune umorale

• Anticorpii (Ac) pot fi **endogeni** (prin stimularea antigenică a limfocitelor B care proliferează și sintetizează Ig G, IgM, IgA sau IgE) sau **exogeni** (administrare de Ac produși în alt organism). Aceștia pot reacționa specific fie cu antigene (Ag) renale (native) - caz în care Ac se numesc **autoAc** - fie cu Ag nonrenale (nonnative, Ag extrinseci rinichiului). Ag nonnative pot fi exogene (ex. albumină bovină) sau endogene (ADN, tireoglobulină etc.).

• Majoritatea Ag native (MB, Ag din matricea extracelulară) sunt insolubile și, din acest motiv, reacția Ag cu Ac are loc la nivelul sediului Ag. Ag solubile difuzează în circulație și reacționează la acest nivel cu Ac. Odată formate, complexele Ag-Ac se fixează în diferite structuri renale (capilare glomerulare/mezangiu) datorită proprietăților lor fizicochimice și/sau condițiilor locale hemodinamice.

• **Complexele imune circulante** (CIC) sunt epurate din circulație la nivelul sistemului reticuloendotelial splenic sau hepatic; în transportarea lor către aceste organe un rol important îl joacă eritrocitele care, având receptori la suprafață pentru C3b, leagă complexele Ag-Ac ce conțin C3b. Componentele complementului (C) modifică solubilitatea CI, scăzând depozitarea lor în țesuturi.

• Unele Ag (datorită reacției cu Ac sau încărcăturii lor electrice) prezintă afinitate crescută pentru pereții capilarelor glomerulare; astfel, deși ele nu sunt Ag native ale peretelui capilar, pot fi „plantate“ la acest nivel, declanșând formarea de Ac specifici și reacția Ag-Ac in situ (între Ag „plantat“ și Ac circulant). Ex: factorii reumatoizi (Ac anti IgG) sau Ac antiidiotipici.

• Ag pot fi **înnoibile** sau **nonreînnoibile:**

– Ag exogene:

– nereînnoibile - de ex. albumină bovină
– înnoibile - virusuri, bacterii ce se replică continuu

– Ag native:

– nereînnoibile: Ag matricei extracelulare
– înnoibile: Ag de suprafață de la suprafața celulelor endoteliale sau epiteliale.

• Depozitarea Ig la nivel renal îmbracă pattern-uri variate în funcție de tipul de Ag.

Depozitarea **lineară** de IgG de-a lungul peretelui capilar apare în reacția Ac cu un Ag nativ sau „plantat“ care este continuu exprimat la nivelul MB (în bolile prin Ac antiMB). Depozitarea **granulară** sau neregulată de IgG apare în cazul reacției Ac in situ cu un Ag nativ sau „plantat“ care este distribuit discontinuu de-a lungul peretelui capilar sau un Ag de suprafață al celulelor endoteliale sau epiteliale sau în cazul depozitării CI din circulație. Pattern-ul depozitelor de Ig nu se corelează cu un anumit tip de reacție imună.

Uneori pot fi găsite depozite de Ig (G/M) și/sau fracțiuni ale C la nivelul structurilor glomerulare sau tubulare secundare atragerii lor la nivelul acestor structuri renale lezate anterior; prezența de Ig și/sau C3 nu semnifică obligatoriu o patogenie imună.

• Dintre cele două tipuri de reacții imune umorale (prin CIC și prin autoAc), cel mai frecvent implicată este reacția de tip III prin CIC. Depozitarea CIC la nivel glomerular este determinată de dereglarea mecanismelor normale de epurare a lor (sistemul complementului, sistemul reticuloendotelial din splină, ficat, sânge sau mezangiul glomerular) și/sau de modificările hemodinamice din circulația glomerulară și peritubulară.

3. Mecanisme imune celulare

Imunitatea celulară este implicată cel mai frecvent în cazul Ag nonrenale care se leagă de structurile renale datorită afinității biochimice sau imunologice; Ag pot fi native (renale), modificate sau nemodificate, producând astfel o reacție autoimună.

Cele două tipuri de mecanisme imune - umorale și celulare - pot coexista.

4. Mediatorii leziunilor imune renale (tabel I)

Mecanismele imune produc lezarea structurilor renale prin intermediul unor mediatori clasificați în **solubili** și **celulari.**

• **Mediatorii solubili** sunt substanțe activate din formele precursoare, secretate din locurile de stocare sau sintetizate de novo ca răspuns la reacția imună. Activarea C, cel mai important mediator solubil, duce la leziuni tisulare:

– direct – prin liză celulară, creșterea permeabilității membranelor și/sau solubilizarea sau precipitarea CI;

– indirect – prin intermediul PMN și mononuclearelor.

• **Mediatorii celulari** necesită prezența unor proteine accesorii (= molecule de adeziune) care îi mobilizează către sediul leziunilor.

• **Fibrinogenul și factorii coagulării** participă și ei la leziunile renale prin formarea locală de trombi și generarea de peptide biologic active ce interacționează cu C sau cu celulele:

– prostaglandine (PG), tromboxani (Tx), leucotriene: cresc permeabilitatea vasculară;

Tabel I: Mediatorii leziunilor imune renale

Mediatori	Efecte
• **Solubili**	
Complement (C3,C5-9 complex de atac membranar)	Chemotactic pentru PMN şi mononucleare
	Creşte permeabilitatea glomerulară
	Solubilizează CI
	Efect direct citolitic
Fibrinogen	Coagulare localizată
	Mitogen pentru monocite
Prostaglandine/tromboxani	Modificări vasomotorii
	Modifică permeabilitatea
Leucotriene şi lipoxine	Chemotactice
	Efecte vasomotorii
Kinine	Efecte vasomotorii
Histamina	Efecte vasomotorii
Angiotensina II	Efecte vasomotorii
Factor activator plachetar	Mitogenic pentru celulele mezangiale
Interleukine (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10)	Activează celulele, induc proliferare
Factorul de necroză tumorală	Stimulează eliberarea interleukinelor
Factorul de creştere şi transformare	Stimulează depunerea de colagen
• **Celulari**	
Polimorfonucleare	Eliberare locală de enzime lizozomale cu digerarea proteinelor structurale
	Radicali liberi de oxigen
	Factori procoagulanţi
Celule mononucleare	Eliberea de enzime lizozomale care digeră proteinele structurale
	Eliberarea de monokine(IL-1)
	Factori procoagulanţi
	Eliberarea de factori mitogeni şi/sau de creştere
	Radicali de oxigen
Trombocite	Factori procoagulanţi
	Eliberarea de factori de creştere şi/sau mitogeni
	Efecte vasomotorii
Limfocite	Efect citolitic direct (celule killer)
	Eliberarea de limfokine

– kinine, histamină, angiotensină - produc modificări vasomotorii și participă la modificarea permeabilității vasculare.

Leziunile produse de mediatori eliberează noi Ag sau le modifică pe cele existente, ducând astfel la noi răspunsuri imune umorale sau celulare la aceste neoAg, perpetuând astfel leziunile imune inițiale.

IMUNOPATOGENIA BOLILOR GLOMERULARE ȘI VASCULARE

A. Imunitatea umorală în glomerulopatii

1. GN prin CI "in situ"

Legarea Ac de un Ag localizat într-un anumit țesut specific poartă numele de formare "in situ" a CI. În aceste cazuri legarea Ac se face fie cu Ag renale "native" fie cu Ag "plantate".

1.1. Reacții imune cu Ag renale native

Ag native renale față de care apar **autoAc** sunt reprezentate de:

– componente ale MBG (laminină, colagen tip IV, proteoglicani, entactină);
– enzima glomerulară dipeptidil peptidaza tip IV;
– molecule de adeziune din familia integrinelor.

Aceste Ag, datorită localizării lor, declanșează reacții imune care duc la dezvoltarea GN. **Mecanismele** care produc leziuni glomerulare sunt: pierderea încărcăturii anionice; formarea de CI cu activarea C; alterarea barierei epiteliale; clivarea stratului epitelial podocitar de MBG.

a. Ag țintă de la nivel renal pot fi epiteliale, mezangiale sau componente ale MBG

(1) Ag epiteliale

• În GN membranoasă, Ag este o componentă a epiteliului glomerular renal (**Fx1A** în nefrita Heymann, care reprezintă modelul experimental de GN membranoasă) care duce la formarea subepitelială de complexe imune; aceste CI sunt fixate la nivelul laminei rara externa (prin legături covalente) și cresc în dimensiuni; formarea lor determină leziuni glomerulare extensive și îngroșarea MBG. **gp330** este componentul Fx1A care reprezintă Ag țintă principal din nefrita Heymann; acesta are proprietăți de adezină; Ac direcționați împotriva lui interferă cu interacțiunea dintre moleculele MBG și celulele epiteliale glomerulare.

• **Beta 1-integrinele** sunt Ag epiteliale cu dublă capacitate: de adezine și de molecule de semnalizare; autoAc anti beta1-integrine din celulele epiteliale ale MBG duc la alterarea permeabilității și turn over-ului MBG.

• enzima glomerulară **dipeptidil peptidaza tip IV** (DPP IV) este Ag epitelial țintă în rejetul cronic de grefă renală; secundar reacțiilor imune apar leziuni de tip nefrită lupus-like cu test Coombs pozitiv și cu formarea de autoAc împotriva componentelor MBG și împotriva DPP IV. Legarea autoAc anti DPP IV duce la rearanjarea DPP IV la suprafața celulelor epiteliale glomerulare datorită alterării funcțiilor acestor celule și creșterii permeabilității peretelui capilar glomerular.

(2) Ag mezangiale

În nefropatia cu IgA, Ag de natură mezangială este reprezentat de **laminină** sau de o substanță prezentă în lanțurile alfa ale **colagenului tip IV**. AutoAc îndreptați împotriva acestor Ag se leagă de matricea extracelulară mezangială și induc inflamație glomerulară. În modele experimentale s-a identificat, ca Ag mezangial, **glicoproteina Thy 1.1** de la suprafața celulelor mezangiale.

(3) Ag membranelor bazale

Ag MBG sau MBT pot fi reprezentate de diferite componente ale lor: colagen tip IV, glicoproteine noncolagenice (laminină, fibronectină, entactină), proteoglicani (heparan sulfat).

– **colagenul tip IV** din MB intacte inhibă activarea neutrofilelor prin domeniul său NC-1; cel din MB lezate, prin porțiunea sa helicoidală, activează PMN neutrofile;

– **laminina**, proteină cu GM mare (>800KDa), se leagă de colagenul tip IV, promovează activarea, creșterea, mobilizarea și diferențierea celulară;

– **entactina** stimulează activarea celulelor, leagă ionii de calciu, formează complexe strânse cu laminina și interacționează cu colagenul tip IV, fibronectina și fibrinogenul; stimulează chemotaxia și fagocitoza;

– **proteoglicanii** au rol esențial în menținerea barierei electrice și filtrarea particulelor la nivelul MBG;

– nu se cunoaște natura exo sau endogenă a **fibronectinei.**

AutoAc îndreptați împotriva Ag MBG produc inflamație glomerulară cu alterări morfologice și funcționale ale capilarelor glomerulare. Epitopul specific al autoAc influențează tipul de boală renală. În sindromul Goodpasture, autoAc sunt îndreptați împotriva regiunii noncolagenice NC-1 din lanțul alfa 3 al colagenului tip IV din MBG; acest epitop este reprezentat de secvența de aminoacizi 198-233 din lanțul polipeptidic al NC-1.

b. Mecanismul leziunilor renale

Legarea autoAc de Ag din structurile renale determină formarea in situ de CI și rearanjarea lor, ceea ce duce la reacții inflamatorii prin intermediul activării C și prin chemotactismul celulelor inflamatorii. Clasic, autoAc antiMBG se așează într-o dispoziție lineară de-a lungul peretelui capilarului glomerular. Există și excepții:

– legarea lineară a Ac antiMBG poate fi urmată de rearanjarea și condensarea complexelor Ag-Ac, cu formarea de agregate dense și aspect granular la IF;

– alteori, legarea Ac de celule care fixează epitopii MBG sau de molecule precursoare ale MBG de la suprafața celulelor endoteliale sau epiteliale poate fi urmată de împrăștierea și condensarea CI;

– legarea Ac antiMBG poate apărea după legarea Ac îndreptați împotriva unor componente „ascunse" ale celulelor epiteliale (ex. DPP IV); ulterior se produce înglobarea acestora din urmă cu formarea de agregate dense cu aspect granular la IF.

• **Citokinele** au rol reglator mecanismelor imune. Exemplu: în nefrita lupică, interleukina-1(IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), CSF-1 modulează răspunsul imun și perpetuează procesele autoimune anormale din LES, direct sau prin intermediul C. Citokinele sunt secretate local de către celulele imune efectoare sau de către celulele inflamatorii activate secundar răspunsului imun; după eliberare, citokinele perpetuează și accentuează procesele inflamatorii glomerulare prin stimularea proliferării celulare, remodelării matricei, regenerării glomerulare, inducerii glomerulosclerozei.

• **Proliferarea** celulară glomerulară este o caracteristică a GN cu Ag structurale renale.

Factorul trigger al proliferării celulare pare a fi reprezentat de depozitele de complexe imune și activarea secundară a C; cantitatea de depozite situate subendotelial se corelează cu severitatea proliferării celulare. Citokinele joacă rol central în stimularea proliferării celulare (factorul de creștere epidermic, factorul de creștere și transformare beta, factorul de creștere derivat din trombocite).

• **Proliferarea și remodelarea matricei extracelulare** este inițiată de reacțiile imune și reglată la nivel transcripțional; transcripția componentelor matricei extracelulare este stimulată de componente ale C și de factori de creștere. Modificarea homeostaziei matricei extracelulare în cadrul mecanismelor nefritogene imune poate avea mai multe consecințe: regenerarea și remodelarea matricei, îngroșarea MBG, glomeruloscleroză.

• **Îngroșarea MBG** poate rezulta din creșterea sintezei, reducerea degradării sau alterarea distribuției componentelor sale:

– în nefrita Heymann (prototipul experimental de GN membranoasă), depozitarea subepitelială a complexelor imune duce la alterări moleculare și submoleculare ale componentelor MBG. În nefrita Heymann, celulele epiteliale glomerulare pot produce, secundar depozitelor imune și activării C, metaloproteinaze ce determină remodelarea MBG și modificarea permeabilității ei; pierderea barierei glomerulare determină, secundar, alterarea sintezei componentelor MBG, dar acesta nu este mecanismul primar;

– în glomeruloscleroză există o producție crescută a componentelor MBG

– în glomerulopatia diabetică, îngroșarea capilarelor MBG este determinată de diminuarea degradării componentelor MBG.

• **Expansiunea mezangiului** în GN mezangiale este determinată de creșterea sintezei componentelor matricei mezangiale secundar reacției dintre Ag mezangiali și autoAc. În acest proces un rol important îl joacă factorul de creștere și transformare beta (FCT-β) care este eliberat de macrofage, trombocite sau de celulele mezangiale; FCT-β stimulează proliferarea mezangială; astfel, proliferarea mezangială poate fi privită ca parte componentă a procesului de regenerare a mezangiului, care poate fi benefic sau poate duce la glomeruloscleroză.

• **Glomeruloscleroza** este stadiul final al mecanismelor nefritogene caracterizat de acumularea ireversibilă a matricei extracelulare sintetizate de celulele glomerulare. Leziunile imun-mediate ale glomerulului duc la activarea și/sau eliberarea unor factori de creștere care, la rândul lor, întrețin cicluri autocrine sau paracrine care determină acumularea excesivă a matricei extracelulare și, în final, glomeruloscleroză. Examinarea la MO a unui rinichi sclerotic nu poate da informații asupra cauzei inițiale și nici dacă leziunile inițiale sunt evolutive.

1.2. Reacții imune cu Ag renale „plantate"

Ag pot fi molecule exo sau endogene care se fixează („plantează") la nivelul capilarului glomerular sau mezangiului prin mecanisme fizicochimice sau imune; ele leagă Ac specifici formați în circulație, cu formarea in situ a complexelor imune. Uneori primul eveniment este fixarea Ac urmată de „plantarea" Ag. În alte cazuri, CIC se depozitează la nivel glomerular și joacă rol, ele însele, de Ag „plantate" față de care apar Ac specifici. Alteori, CI se pot forma concomitent în circulație și la nivel glomerular.

a. Mecanismele fixării („plantării“) Ag sau Ac

Atragerea și fixarea unui Ag/Ac la nivel glomerular se datorează sarcinii electrice, a greutății moleculare, a proprietăților chimice sau a unor factori imunologici.

(1) Interacțiunea electrică

MBG și mezangiul au încărcătură electrică negativă datorită proteoglicanilor din lamina rara externă și a resturilor de acid sialic din cavitățile glicoproteice ale celulelor endoteliale și epiteliale așezate pe MBG. Din acest motiv, Ag încărcate electropozitiv se leagă mai ușor de MBG, determină sinteza de Ac specifici cu care formează CI in situ; inițial, CI sunt localizate în spațiul subendotelial, apoi migrează subepitelial; aspectul histologic este de GN proliferativă (demonstrat experimental cu feritină cationizată cu IgG cationice și cu histone în LES).

Și Ag anionice (cum ar fi albumină serică bovină sau ADN) se pot lega de MBG; aspectul histologic diferă în funcție de încărcătura electrică a Ag, în cazul celor anionice depozitele apărând numai subendotelial și mezangial. Legarea Ag anionice de MBG electronegativă se poate datora mai multor mecanisme:

– Ac față de un Ag anionic este cationic și se leagă primul de MBG, legarea Ag urmând ulterior (ex. Ac antiADN din LES sau Ac antialbumină bovină sunt cationici);

– neutralizarea situsurilor anionice ale MBG de către unele substanțe (policationi sintetici, cum ar fi polietilenamină) care se leagă de MBG înaintea Ag;

– celulele inflamatorii activate pot produce o serie de mediatori care neutralizează situsurile anionice ale MBG: bazofilele activate eliberează FAP; trombocitele, neutrofilele, macrofagele activate eliberează factor 4 plachetar, beta tromboglobulină, lizozim, catepsine.

(2) Interacțiunea chimică:

– lectinele sunt proteine care se „plantează“ la nivelul MBG datorită afinității pentru resturile glucidice (glucoză și manoză) ale glicoproteinelor din componența MBG. Lectine și substanțe lectin-like se găsesc în bacterii patogene sau virusuri și infecții cu aceste microorganisme pot produce GN;

– ADN, în LES, are afinitate pentru materialul colagenic al MBG;

– Ag bacteriene, cum ar fi ADN bacterian, au afinitate crescută pentru fibronectina din mezangiu.

(3) Interacțiuni datorită GM

Macromoleculele sunt atrase în mezangiu datorită GM mari; formarea in situ a CI determină proliferare difuză mezangială cu posibilă evoluție către scleroză focală.

(4) Interacțiuni imunologice

Factorii reumatoizi (anti-IgG) și Ac antiidiotipuri pot apare prin activarea policlonală a celulelor B după injectarea de virusuri, bacterii sau paraziți. Acești autoAc se leagă de CI deja depozitate în rinichi și amplifică sau perpetuează leziunile inițiale.

b. Determinanții nefropatogenității Ag „plantate“

Aspectul morfologic al unei GN cu Ag „plantat“ depinde de locul „plantării“ Ag.

• Când Ag este „plantat“ exclusiv în **spațiul subepitelial**, leziunea glomerulară este complement – dependentă și celular-independentă, nu există infiltrat cu neutrofile/macrofage și singura modificare histologică este ștergerea pedicelelor, deci aspect de **GN membranoasă** în stadiu precoce; datorită lipsei sistemului fagocitar la locul de depozitare a CI și capacității scăzute de epurare a lor de către podocite, depozitele imune subepiteliale pot persista săptămâni-luni.

• Când Ag este „plantat“ în **spațiul subendotelial** sau **mezangiu**, reacția imună, dependentă sau nu de C, se asociază cu prezența unui număr mare de celule inflamatorii (trombocite, neutrofile, macrofage, limfocite T) în glomerul, apărând aspect de **GN proliferativă.** Clearance-ul depozitelor imune de la acest nivel este rapid (ore/zile).

• Când Ag este „plantat“ **atât subendotelial, cât și subepitelial**, leziunile sunt combinate.

Răspunsul inflamator secundar reacției imune este mult amplificat în cazul preimunizării organismului la Ac respectiv; astfel se întâmplă în activarea policlonală a limfocitelor B (LES, infecții). Predispoziția genetică caracteristică fiecărui organism influențează tipul și amploarea răspunsului inflamator, deci amploarea modificărilor morfologice.

2. GN prin complexe imune circulante (CIC)

50-80% din GN umane sunt produse prin CIC. Acestea sunt determinate de depozitarea la nivel glomerular a CI și nu de evenimentul inițial care a provocat formarea CI. În multe cazuri, antigenul sau antigenele sunt necunoscute și etiologia bolii nu poate fi stabilită. În această grupă sunt încadrate:

• **Patogenie certă prin CIC**

– LES;
– GN poststreptococice;
– endocardita bacteriană;
– abcese viscerale;
– șunturi atrioventriculare infectate;

– tiroidită;
– infecţii specifice (hepatita B, C, sifilis);
– crioglobulinemia mixtă esenţială;
– GN membranoproliferativă tip I;
– nefropatia cu IgA.

• Patogenie posibilă prin CIC

– GN rapid progresive idiopatice;
– GN membranoasă idiopatică;
– GN mezangială cu IgM;
– purpura Henoch-Schönlein.

a. Sistemul imunitar are 2 componente: **umorală** (funcţionează prin producerea de Ac specifici faţă de un Ag) şi **celulară** *(prezent la nivelul membranelor celulare sau liber în fluidele organismului). În ambele* cazuri, unirea Ac cu Ag duce la formarea de CI. Când CI se formează în circulaţie, ele sunt transportate către organele cu număr mare de fagocite mononucleare (splină, ficat) unde sunt epurate. În unele cazuri, cantitatea de CIC produse depăşeşte capacitatea de epurare a organismului. Alteori, anumite proprietăţi specifice CIC fac ca acestea să se sustragă epurării prin fagocitoză şi să persiste în circulaţie şi apoi să se depoziteze în ţesuturi unde produc leziuni.

Ag implicate în GN prin CIC pot fi exogene sau endogene:

• Ag exogene

– **proteine serice străine:** antitoxina tetanică, globulină antilimfocitară;
– **medicamente:** penicilină, sulfonamide, captopril, penicilamină, metale grele;
– **alimente:** lapte;
– **bacteriene:** E. Coli, streptococ, stafilococ, pneumococ, meningococ, salmonella, treponema, mycobacterium;
– **virale:** virus hepatitic B, virus hepatitic C, virus Epstein Barr, cytomegalovirus, virus varicelo-zosterian, HIV;
– **fungice:** coccidioidmicoză;
– **protozoare:** malaria, toxoplasmoza;
– **helmintice:** filarioza, schistosomiaza.

• Ag endogene

– **constituenţi nucleari şi citoplasmatici:** *ADN, ARN, antigen Sm (saline extractable nuclear antigen), histone;*
– **Ag specifice tumorale:** antigen carcioembrionic, antigen melanom-specific;
– **proteine de organ:** tiroglobulină, Ag tubulare renale;
– **proteine structurale:** fibronectină, colagen;
– **proteine din membranele celulare:** antigen membranar eritrocitar, receptori (ex. receptorul acetilcolinei)
– **proteine serice:** alfa-1 antitripsina, C1q, hormoni (ex. insulină), imunoglobuline (factori reumatoizi, anticorpi antiidiotipuri)

În cazul unui sistem imunitar eficient, majoritatea Ag exogene, după legarea cu Ac specific, sunt epurate din organism şi procesul se opreşte, leziunile se vindecă şi apar cicatrici. Administrarea repetată a unui Ag exogen perpetuează formarea şi depozitarea CI cu apariţia GN cronice. În unele infecţii (hepatită B, HIV), formarea Ac (prin mecanism umoral şi/sau celular) poate fi ineficientă în eliminarea sursei Ag; persistenţa infecţiei determină depozitarea cronică a CI în ţesuturi şi leziuni cronice. În cazul Ag endogene, apariţia Ac specifici (autoAc) este determinată de o dereglare a răspunsului imun; aprovizionarea continuă cu Ag determină leziuni tisulare cronice prin depozitarea continuă a CI în ţesuturi.

Formarea Ac faţă de un anumit Ag este determinată genetic; răspunsul imunologic al gazdei influenţează tipul şi amploarea leziunilor. CI formate în circulaţie se pot depozita la diferite nivele, glomerulul fiind unul din sediile cele mai susceptibile.

b. Formarea complexelor imune

• Mărimea şi compoziţia CIC depinde de: afinitatea şi virulenţa Ac, GM a Ag, structura Ag, concentraţia absolută şi relativă a Ag şi Ac. În prezenţa unui Ag cu multiple situsuri antigenice şi Ac cu afinitate mare şi concentraţii serice crescute apar CIC de mărime mare. În cazul unui exces de Ag faţă de Ac, se produce legarea tuturor situsurilor anticorpilor şi rezultă CI simple. În cazul unor concentraţii egale de Ac şi Ag, mărimea CI depinde de valenţa Ag; în cazul unui Ag univalent se formează CI mici.

• Metabolismul CIC depinde de mărimea lor: CIC mari sunt rapid îndepărtate din circulaţie în câteva secunde; CIC intermediare persistă minute-ore, apoi sunt îndepărate; CIC foarte mici persistă o perioadă mai lungă şi timpul lor de dispariţie poate să nu difere de al altor proteine din sânge.

• Sinteza Ac începe cu prelucrarea Ag şi prezentarea epitopilor selectaţi celulelor T; Ag este fagocitat şi clivat prin proteoliză în mai multe fragmente; unele din aceste fragmente se asociază cu antigenele CMH din clasa II ale gazdei; complexul CMH II - fragment de Ag este exprimat la suprafaţa celulelor prezentatoare de Ag, se leagă de un receptor specific de la suprafaţa acestei celule şi iniţiază un răspuns imun epitop-specific. Acesta este răspunsul imun normal al gazdei, care duce la epurarea Ag exogen. În unele cazuri, răspunsul anticorpic este dereglat, astfel că existenţa unei proteine endogene, care are frag-

mente structurale identice cu ale Ag exogen, duce la formarea de autoAc. Predispoziția genetică influențează clasa (IgM, IgG, IgA) și subclasa (exemplu - IgG1-4) de Ac sintetizat, afinitatea sa pentru epitopul antigenic, timpul de înjumătățire plasmatic, valența, capacitatea de a lega și activa sistemul complement.

• Legarea Ag cu Ac determină formarea unei macromolecule în care se produc modificări conformaționale atât ale Ag, cât și ale Ac, cu descoperirea unor situsuri care pot activa C, se pot lega de receptori celulari sau pot interacționa cu alte proteine. Uneori, secundar modificărilor conformaționale, se descoperă noi epitopi în regiunile Fc sau Fab ale Ac față de care apar noi Ac (exemplu FR = Ac antiIgG); aceștia se leagă de Ac, inițial acționând competitiv cu Ag. Această nouă legare modifică din nou capacitatea de a activa C, ca și proprietățile de clearance ale complexului imun.

c. Epurarea din circulație a CIC

Se face în principal de către **fagocitele mononucleare** din ficat, splină, ganglioni limfatici; aceste celule au la suprafață receptori specifici pentru porțiunea Fc a Ig și pentru C3; după atașare de monocite, CI sunt introduse prin endocitoză în vacuole citoplasmatice, unde sunt lizate de către enzimele proteolitice lizozomale.

Alte celule (monocite, leucocite PMN, celule glomerulare) captează și catabolizează CI depozitate la nivel tisular (glomeruli, pereții vaselor, piele, articulații, seroase). Monocitele intervin activ în inițierea răspunsului inflamator; după fagocitarea CI, ele eliberează citokine care atrag și stimulează limfocitele. Eritrocitele, având receptori pentru C, pot juca rol de transportor al CI care conțin C către ficat și splină.

Legarea C de CI activează mononuclearele, cu eliberarea de factori chemotactici și solubilizează CI, care sunt mai ușor fagocitate de mononucleare. Deficiența C este implicată în scăderea clearance-ului CIC din LES și a persistenței lor în țesuturi.

Între formarea, depozitarea și epurarea CI există, în mod normal, un echilibru constant. Epurarea defectuoasă a CI din circulație sau a celor depozitate tisular reprezintă mecanismul patogenic al GN prin CI; acest defect ar putea fi cantitativ (producerea unei cantități prea mari de CI, care depășește capacitatea sistemelor de epurare) sau calitativ.

d. Mecanismele depozitării tisulare a CI

Depozitarea CI la nivelul filtrului capilar glomerular se datorează anumitor **caracteristici:**

– FSR reprezintă 25% din DC;

– celulele endoteliale prezintă fenestrații prin care proteinele pot ajunge la nivelul MBG;

– pe măsură ce se formează ultrafiltratul plasmatic fără proteine, capilarul glomerular, datorită proprietăților sale de permselectivitate, împiedică trecerea proteinelor în spațiul urinar;

– pe măsură ce ultrafiltrarea avansează în spațiul Bowman, proteinele din lumenul capilar se concentrează; această acumulare favorizează formarea de CI între Ag și Ac existenți, în circulația sistemică, la concentrații mult mai mici.

O multitudine de factori poate influența depozitarea CI la nivel glomerular:

• Factori legați de complexul imun

– cantitatea;
– rata de formare;
– mărimea;
– raportul Ag/Ac;
– Ag- exo- sau endogen cu replicare;
  – valența;
  – conținutul în acid sialic;
  – conținutul în polizaharide;
– Ac - clasa, subclasa, afinitatea, autoanticorpi anti-idiotip;
– „încărcarea" moleculară - Ag, Ac, complex;
– conținutul în C.

• Factori renali
– integritatea structurală;
– fluxul sanguin;
– presiunea intraglomerulară;
– încărcarea electrică a peretelui capilar glomerular;
– receptori (Fc, C3b);
– obstrucția tractului urinar.

• Factori sistemici
– sistemul monocito-macrofagic;
  – sistemic;
  – local (chemotaxie pentru PMN și macrofage).
– hemodinamica;
  – presiunea arterială;
  – turbulența;
  – PG.
– permeabilitatea vasculară;
  – steroizi;
  – amine vasoactive.
– statusul nutrițional;
  – aport proteic;
  – conținutul dietei în AG.
– statusul hormonal;
  – catecolamine;
  – DZ.

MBG are încărcătură electronegativă, respin-

gând trecerea moleculelor încărcate electronegativ prin peretele capilarului glomerular și atrăgând pe cele electropozitive, care sunt astfel mai ușor filtrate.

Caracteristicile chimice ale unor molecule (încărcătura electrică, hidrofilie, conținutul în polizaharide, activare după ce se leagă de alte molecule) influențează depozitarea CI în glomerul. Lectinele, cum ar fi concanavalina A, care se leagă de polizaharide, se pot lega de componente similare din structura glomerulului, ducând astfel la „plantarea" de Ag sau Ac.

• Există 4 modalități prin care CI se pot depozita în peretele capilar glomerular sau în mezangiu:

– filtrarea sau sechestrarea mezangială a CI formate în circulație;

– legarea unui Ac circulant de un Ag glomerular sau de un Ag fixat de glomerul;

– interacțiunea dintre un Ag liber și un Ac liber când aceștia ating o concentrație locală critică;

– reacția unui Ag și/sau Ac liber cu CI deja depozitate.

• Epurarea CI depozitate depinde de mai mulți factori:

– legarea C de CI le solubilizează; în stările hipocomplementemice, depozitele imune persistă perioade mai lungi de timp;

– enzime proteolitice eliberate din celulele epiteliale sau mezangiale digeră CI;

– administrarea exogenă de enzime proteolitice poate epura CI;

– infiltrarea locală cu celule fagocitare contribuie la epurarea CI.

e. Mecanismele leziunilor renale

CI depozitate la nivel glomerular și care nu sunt epurate determină un răspuns inflamator. Ele fixează și activează C, cu eliberarea de factori chemotactici; aceștia produc infiltrarea cu leucocite PMN și monocite care, la rândul lor, eliberează enzime proteolitice și radicali de oxigen, care produc leziuni ale capilarului glomerular. CI au și capacitatea de a se lega de receptori specifici de la suprafața mastocitelor, cu eliberarea de amine vasoactive (exemplu - histamină) care cresc permeabilitatea vasculară. Eliberarea de factor agregant plachetar (FAP) crește de asemenea permeabilitatea capilară. Legarea CI de trombocite cu eliberarea de tromboplastină tisulară inițiază coagularea intraglomerulară, ceea ce alterează fluxul sanguin glomerular. Prezența CI crește sinteza unor componente ale metabolismului acidului arahidonic; acești eicosanoizi participă la modificările hemodinamice intraglomerulare. Interacțiunea CI cu monocitele duce la eliberarea de citokine (IL1) care stimulează proliferarea celulelor mezangiale și creșterea sintezei matricei mezangiale. În afară de eliberarea locală de factori chemotactici, activarea C duce la generarea complexului de atac membranar (CAM); CAM se fixează de suprafața celulelor, alterându-le permeabilitatea membranei și ducând la liza lor. Atașarea CAM de celulele epiteliale glomerulare este implicată în patogenia proteinuriei din GN membranoase.

Leziunile imune glomerulare scad FPR și RFG. Depozitarea CI împiedică procesul de filtrare glomerulară prin scăderea suprafeței capilare disponibile sau prin scăderea permeabilității filtrului glomerular. Lezarea MBG, cu pierderea continuității sale, alterează integritatea filtrului capilar și determină pierderea permselectivității și proteinurie. Depunerea CI poate modifica și încărcătura electrică a capilarului glomerular cu transudarea de proteine în spațiul Bowman.

• **GN pauciimune** (ANCA pozitive)

În grupul GN necrotizante asociate vasculitelor există un subtip caracterizat prin prezența în circulație de Ac anticitoplasmă neutrofilă (ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibodies); acești Ac reacționează cu constituenți ai granulelor lizozomilor primari din neutrofile și cu lizozomi din monocite; în funcție de pattern-ul la IF indirectă, se disting 2 tipuri de ANCA: C-ANCA și P-ANCA, dirijați împotriva proteinazei serice 3 și respectiv, mieloperoxidazei. Patogenia bolilor ANCA (+) nu este cunoscută; leziunile sunt de **tip vasculită segmentară cu necroză fibrinoidă** și pot varia de la afectare pluriorganică (granulomatoză Wegener, poliangeită microscopică) la boală limitată la nivel renal. Caracteristic: lipsesc depozitele imune la nivel glomerular („nefrita pauci-imună"). Studii experimentale speculează că lipsa depozitelor imune s-ar datora clearance-ului rapid al CI în aceste afecțiuni.

IMUNITATEA CELULARĂ ÎN AFECȚIUNILE GLOMERULARE

1. Generalități

Rolul imunității celulare - ca participant independent de cea umorală - în patogenia GN a fost recent demonstrat experimental.

În numeroase cazuri de GN, în special în cele proliferative și cu evoluție rapid progresivă, s-a evidențiat, la biopsia renală, infiltrat cu limfocite T activate. Prezența lor, alături de Ig și fibrină, precum și scăderea răspunsului la tuberculină pledează pentru participarea imunității celulare la leziunile glomerulare alături de imunitatea umorală. Nu există o corelație între numărul și tipul

de limfocite T din infiltratul imun și leziunile anatomopatologice, gradul alterării funcției renale, gradul proteinuriei sau prognosticul bolii; în infiltrate există atât limfocite CD4+, cât și CD8+, cu predominanța CD4+. În unele GNRP se pot evidenția limfocite T activate care prezintă receptori pentru IL-2; în aceste cazuri, celulele T se corelează cu gradul alterării funcției renale și a numărului de semilune (crescenturi).

O serie de experimente au dovedit implicarea răspunsului imun în patogenia GN:

– transferul de limfocite T sensibilizate de la un animal cu GN progresivă la un individ normal determină leziuni glomerulare în absența depozitelor de CI;

– într-un model pe șoareci de nefrită a serului, administrarea serului nefrotoxic după depleția de limfocite CD8+ nu mai este urmată de proteinurie, dar cantitatea de Ac prezenți în glomerul este identică cu cea a animalelor fără depleție de CD8+;

– imunizarea cu MBG efectuată la pui cu bursectomie practicată neonatal (deci cu lipsa producerii de limfocite B) este urmată de apariția unei GN proliferative severe însoțite de infiltrat limfocitar dar fără prezența de Ac antiMBG.

Dintre leucocitele prezente în infiltratul inflamator al GN, cea mai mare proporție este reprezentată de macrofage/monocite. Numărul de macrofage intraglomerulare se corelează cu gradul proteinuriei, dar nu și cu prezența depozitelor imune în glomerul. Macrofagele sunt celulele predominante ale semilunelor (crescenturilor); ele contribuie la formarea crescenturilor prin stimularea căii extrinseci a coagulării.

Atragerea macrofagelor la nivel glomerular este determinată de prezența C (care este chemotactic pentru macrofage), prezența CI (macrofagele se leagă de porțiunea Fc a Ig) sau de prezența produșilor de degradare ai fibrinei.

Rolul major în recrutarea limfocitelor T și a macrofagelor la nivel glomerular îl au moleculele de adeziune ale leucocitelor. Acestea atrag local leucocitele care aderă la endoteliu și produc transmigrarea lor prin bariera endotelială. Exprimarea moleculelor de adeziune la suprafața endoteliului este stimulată de diverși factori locali: IL-1, factorul de necroză tumorală alfa. Moleculele de adeziune cele mai frecvent implicate sunt: moleculele de adeziune intercelulară (MAIC) -1 și -2, moleculele de adeziune celulară vasculară 1 (MACV-1) și moleculele de adeziune leucocitară endotelială-1 (MALE-1 sau E-selectina). MAIC leagă: leucocitele activate prin intermediul unor liganzi specifici (LFA-1 și LFA-2 = leucocyte function associated antigen); celulele T, celulele B și monocitele prin molecule de adeziune leucocitare vasculare (ALV-4 = din familia integrinelor care leagă și fibrinonectina). MALE-1 fixează leucocite activate prin intermediul L-selectinei.

2. Mecanismul leziunilor glomerulare induse de reacțiile imune celulare

Macrofagele produc leziuni tisulare pe mai multe căi:

– eliberarea de enzime proteolitice (colagenaze, elastaze);

– producerea de radicali de oxigen;

– producerea de cantități crescute de metaboliți ai acidului arahidonic (TXA2, eicosanoizi); aceștia produc vasoconstricție cu scăderea RFG.

– producerea de leucotriene C4 și D4 care stimulează proliferarea celulelor mezangiale;

– cel mai important rol: producerea de citokine, în special IL-1 și factor de necroză tumorală alfa (TNF-α).

• **IL-1** este eliberată de macrofage în timpul prezentării Ag celulelor T; produce activarea și proliferarea celulelor T. Alte efecte, la nivel renal, ale IL-1:

– activarea celulelor B;

– stimularea activității celulelor NK (natural killer);

– creșterea producției de citokine (inclusiv IL-1, TNF, IL-2, IL-6);

– activarea celulelor endoteliale cu exprimare de molecule de adeziune și acțiune procoagulantă;

– creșterea activității ciclo și lipooxigenazei;

– creșterea proliferării fibroblastelor și a producției de colagen;

– proliferarea celulelor mezangiale;

– producerea, de către celulele mezangiale, de radicali de oxigen și acid arahidonic;

– creșterea permeabilității vasculare.

• **TNF-α**: induce acțiunea procoagulantă a macrofagelor.

• **IL-6** acționează ca factor de creștere mezangială (putând fi produs și de celulele mezangiale).

– producerea factorului de creștere și transformare-beta (FCT-β) care stimulează expansiunea matricei extracelulare și vindecarea fibroasă a leziunilor, fiind implicat în progresia sclerozei glomerulare.

– macrofagele acționează cu rol de celule prezentatoare de Ag; ele poartă la suprafață molecule MHC din clasa I și II; în asociere cu una din aceste molecule, prezintă Ag celulelor T.

După ce recunosc Ag, **celulele T:**

• proliferează pe toate clonele și stimulează recrutarea altor leucocite, inclusiv macrofage și celule T citotoxice CD 8+;

• eliberează factori chemotactici pentru ma-

crofage și citokine (IL-2, IL-4 și interferon-alfa) care, la rândul lor, activează macrofagele și sunt mitogenice pentru celulele T, celulele B, alte celule inflamatorii;

• produc un factor de inhibiție a migrării macrofagelor (FIM) care restrânge mișcarea macrofagelor numai la locul inflamației.

Cu excepția GN cu leziuni minime, în toate formele de GN umane s-a evidențiat un număr crescut de celule mononucleare la nivelul interstițiului renal. Modificările morfologice de la nivel interstițial se corelează cu gradul alterării funcției renale și cu prognoza bolii. În timp ce infiltratul de la nivel glomerular este constituit predominant din macrofage, la nivel interstițial există o proporție egală de celule T și macrofage. Există mai multe teorii care încearcă să explice apariția infiltratului interstițial în GN:

– citokine de la nivel glomerular difuzează în sens invers, prin mezangiu, către regiunea hilului, unde induc exprimarea de molecule de adeziune la nivelul endoteliului învecinat;

– citokinele difuzează, prin spațiul Bowman, în regiunile periglomerulare;

– proteinuria însăși poate stimula producerea de către celulele epiteliului tubular de factori chemotactici pentru celulele mononucleare.

Rolul coagulării în bolile glomerulare și vasculare

La nivel glomerular, prezența depozitelor de fibrină poate apărea în două contexte:

– sub formă de **trombi intravasculari** (în capilarele glomerulare și în arteriole) - în sindromul hemolitic uremic, PTT, nefrita de iradiere, eclampsie, IRA post partum, rejetul hiperacut de transplant renal.

– în asociere cu **semilunele extracapilare** - în GNRP.

Activarea sistemului coagulării se poate face pe cale **intrinsecă** (în care toți factorii coagulării prezenți în sânge participă la activarea factorului X) sau **extrinsecă** (în care un factor tisular, similar tromboplastinei, participă la activarea factorului X); activarea factorului X duce la formarea de trombină, care convertește fibrinogenul în fibrină.

Simultan cu activarea coagulării este activat și sistemul fibrinolitic care îndepărtează depozitele de fibrină; în cadrul acestui sistem, plasminogenul circulant inactiv, sub acțiunea activatorului tisular al plasminogenului și a urokinazei, este convertit în plasmină.

1. Depozitele intravasculare glomerulare de fibrină

a. Reacția Schwartzman generalizată (RSg) reprezintă modelul tipic experimental de tromboză glomerulară. RSg este produsă, la iepuri, prin 2 injecții i.v. de endotoxină, administrate la interval de 24 ore. După circa 4 ore de la cea de a 2-a injectare, în glomeruli apar depozite masive de fibrină care produc necroză corticală; depozitele intraglomerulare de fibrină pot fi prevenite prin administrarea de anticoagulante sau prin producerea unei hipofibrinogenemii prin administrarea de venin de șarpe, ceea ce demonstrează că tromboza glomerulară apare secundar activării sistemului coagulării. Endotoxinele pot activa coagularea prin mai multe mecanisme:

– stimularea directă a cascadei coagulării sau indirectă prin activarea complementului și a sistemului kininic;

– lezarea directă a celulelor endoteliale; pierderea stratului endotelial de la suprafața luminală a capilarelor glomerulare expune MBG (la nivelul căreia se pot agrega trombocitele) și expune stratul subendotelial care conține factori tisulari procoagulanți (tromboplastină);

– lezarea directă a celulelor endoteliale scade exprimarea trombomodulinei care promovează proteinele C și S care inhibă coagularea;

– stimulează sinteza la nivelul celulelor endoteliale, mezangiale și al macrofagelor de factori tisulari: factorul de necroză tumorală, IL-1, factorul agregant plachetar, multimeri largi ai factorului von Willebrand, factorul inhibitor al fibrinolizei (PAI= plasminogen activator inhibitor).

b. În sindromul hemolitic uremic (SHU), prezența depozitelor intravasculare glomerulare de fibrină pare a fi datorată existenței în ser în concentrații crescute a PAI (inhibitor al fibrinolizei), al cărui nivel se corelează cu evoluția bolii; PAI este eliminat prin dializă peritoneală. În patogenia insuficienței renale din SHU sunt implicați mai mulți factori - citokine, endotoxine, neutrofile activate, Ac anticelule endoteliale, medicamente, radiații ionizante - care lezează celulele endoteliale renale, cu generarea locală de factori care promovează coagularea și inhibă fibrinoliza, ducând la tromboza capilarelor glomerulare.

c. În purpura trombotică trombocitopenică, activarea coagulării este un proces dependent de trombocite; microtrombii din PTT sunt formați în special din agregate de trombocite. Activarea coagulării este determinată:

– fie de prezența în plasmă a unor factori agreganți plachetari (multimeri largi ai factorului von Willbrand);

– fie de deficiența unor inhibitori ai agregării trombocitare (deficiența de prostaciclină care rezultă din scăderea sintezei la nivelul endoteliului vascular și creșterea degradării determinate de

scăderea legării de proteinele plasmatice).

2. Depozitele de fibrină din crescenturi

În nefritele experimentale prin Ac antiMBG, leziunile morfologice sunt inițial de tip GN proliferativă; după câteva zile apar: balonizarea și proliferarea celulelor glomerulare, infiltrat cu neutrofile și macrofage, îngroșarea MBG, necroză focală, formarea de crescenturi (semilune) și apariția depozitelor de fibrină în celule, de-a lungul MBG și în crescenturi. Macrofagele joacă rol central în formarea fibrinei extracapilare; produc factori tisulari procoagulanți, factorul de necroză tumorală, IL-1 și PAI.

• **Crescenturile** se formează în spațiul Bowman și constau din celule epiteliale proliferante,

fibrină, material membrană bazală-like și macrofage. În patogenia lor sunt implicate macrofagele care infiltrează spațiul Bowman, unde întâlnesc plasma exudată din sânge prin fantele MBG, cresc permeabilitatea membranei și produc liza mezangiului; eliberează factori procoagulanți care activează calea extrinsecă a coagulării, cu producerea de depozite de fibrină care, la rândul lor, stimulează proliferarea celulelor epiteliale din spațiul Bowman. La aceste procese participă și activitatea fibrinolitică glomerulară scăzută; tratamentul cu fibrinolitice reduce depozitele de fibrină și formarea crescenturilor.

Fibrina din crescenturi este lizată în produși de degradare de către factori fibrinolitici eliberați din celulele glomerulare sau leucocite; produșii de degradare ai fibrinei sunt chemotactici pentru neutrofile și monocite, cresc permeabilitatea vasculară, inhibă răspunsul imun celular și au efect citotoxic pe celulele endoteliale și mezangiale; prin aceste efecte agravează leziunile glomerulare inițiale. Fibrina joacă rol și în dezvoltarea sclerozei glomerulare; stimulează migrarea fibroblastelor; produșii de degradare ai fibrinei stimulează eliberarea din celulele endoteliale de factori mitogeni (asemănători factorului de creștere derivat din trombocite, factorului de creștere a fibroblastelor); atragerea și proliferarea fibroblastelor grăbește procesul de scleroză.

Rolul citokinelor, eicosanoizilor și factorilor de creștere în leziunile glomerulare

Citokinele, eicosanoizii și factorii de creștere sunt mediatori care, alături de alți factori, participă, prin mecanisme paracrine sau autocrine, la progresia leziunilor renale. Secundar leziunilor capilare, prin mecanisme hemodinamice (HTA), metabolice (DZ, hiperlipidemie), imune (GN), inflamatorii (vasculite) acești mediatori pot fi produși de leucocitele și trombocitele din circulație care sunt atrase și activate la locul leziunilor, de celulele endoteliului vascular și celulele musculare netede din pereții vaselor.

• Celulele glomerulare, endoteliale, mezangiale și epiteliale sintetizează:

– **citokine:** IL-1, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF-α);

– **eicosanoizi:** PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2, tromboxan (TxA_2), acid hidroxieicosatetraenoic -12(AHET-12), AHET-15, lipofuxină A4 (Lx A4);

– **factori de creștere:** factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorul bazic de creștere a fibroblastelor (bFGF), factorul de creștere și transformare beta (TGF-β), factorul de creștere insulin-like (IGF).

• Efectele lor asupra celulelor glomerulare sunt:

– proliferare (mezangială, endotelială) - IL-1, IL-6, TNF-α, TXA_2, AHET-12, AHET-15, LTC4, LTD4, PDGF, bFGF, IGF, TGF-β (la concentrații joase);

– sinteza matricei extracelulare (mezangiale) - TGF-β, IL-1, TNF-α, TxA_2;

– modificări de structură/contracție (mezangială, epitelială, endotelială) - TxA_2, $PGF_{2\alpha}$, LTC4, LTD4, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, PDGF;

– exprimarea moleculelor de adeziune (endoteliale, mezangiale) - IL-1, TNF-α, LTB4

– modulare imună (endotelială) - IL-1, TNF-α, LTB4, interferon.

Cei mai importanți mediatori în patogenia GN sunt: IL-1, IL-6, TNF-α, TxA_2, leucotrienele, factorul de creștere derivat din trombocite, factorul de creștere și transformare beta.

• **IL-1** joacă rol în inflamația acută; este secretată ca pro-IL-1 care este clivată de enzime de la locul inflamației (elastază, plasmină, colagenază, proteaze serice) în IL-1 matură. Există 2 tipuri de receptori pentru IL-1:

– tip I (din familia genelor Ig) are un segment extracelular de care se leagă IL-1; după legare, IL-1 trece în interiorul celulei și poate fi găsită câteva ore în nucleu, fiind indicator al activității intranucleare a IL-1. După legarea IL-1 de receptorul său tip I mai apar: activarea fosfolipazei A2, modificări în metabolismul acidului arahidonic;

– tip II - legarea IL-1 de receptorul tip II o menține la suprafața celulei și poate fi găsită în spațiul extracelular.

Pe lângă stimularea propriei sinteze, stimulează eliberarea de la nivelul celulelor mezangiale a IL-6 și IL-8, interleukine mult mai potente.

• **IL-6** are rol major atât în inflamațiile acute, cât și în cele cronice. Este sintetizată de celulele endoteliale și mezangiale, ca răspuns la o varietate de agoniști: Ag, mitogene, endotoxine, IL-1, TNF-α,

factorul de creștere derivat din trombocite. Stimulează celulele B activate să producă IgM, IgG și IgA, crește exprimarea receptorilor pentru IL-2 de la nivelul celulelor T, are efect sinergic cu IL-2, IL-3 și TNF-α în stimularea proliferării celulelor țintă, induce activarea unei esteraze serice care participă la liza celulelor țintă mediată prin limfocitele citotoxice. La nivelul celulelor mezangiale există receptori pentru IL-1 și IL-6 care reglează, prin mecanism autocrin, creșterea și diferențierea acestor celule.

• **Factorul de necroză tumorală - alfa** (TNF-α), după legarea de receptorii specifici, crește exprimarea citokinelor, a moleculelor de adeziune celulară și a Ag CMH. La nivelul celulelor mezangiale induce rearanjarea și contracția citoscheletului, proliferarea celulară, sinteza de eicosanoizi, activarea de proteinkinaze, creșterea exprimării Ag CMH din clasa I și II. Induce eliberarea de mediatori chemotactici pentru lipide (factorul activator plachetar, leucotriene B4). Are potențial rol fibrogenic la nivel glomerular, stimulând creșterea fibroblastelor și depunerea locală de colagen.

• **Eicosanoizii** sunt lipide vasoactive ce acționează ca mediatori proinflamatori; rezultă din oxidarea acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei și lipooxigenazei; cei mai implicați în leziunile glomerulare sunt TxA_2, LTB4, LTC4 și LTD4. Sunt sintetizați de celulele glomerulare ca răspuns la o varietate de agoniști. Au efecte vasomotorii: contracția celulelor mezangiale, creșterea sintezei componentelor matricei extracelulare (colagen tip IV, laminină, fibronectină); efecte proinflamatorii: TxA_2 stimulează agregarea trombocitară și este chemotactic pentru leucocite; LTB4 este chemotactic pentru neutrofile și eozinofile, crește exprimarea receptorilor pentru C3b și IgG, crește exprimarea moleculelor de adeziune celulară.

• **Factorul de creștere derivat din trombocite** este sintetizat de celulele endoteliale și mezangiale sub acțiunea altor factori de creștere și citokine (TNF-α, factorul de creștere și transformare) sau a altor agoniști (angiotensina II, endotelină, trombină, lipoproteine). Induce, la nivelul celulelor mezangiale, proliferare, contracție și stimularea producției altor citokine.

• **Factorul de creștere și transformare beta** (TGF-β) este o citokină obținută în majoritatea celulelor. Stimulează creșterea și diferențierea celulară, sinteza matricei extracelulare; are efecte proinflamatorii și imunosupresive. Este un chemoatractant potent pentru monocite/macrofage și induce exprimarea receptorilor pentru IgG în monocite; stimulează sinteza altor citokine; inhibă proliferarea limfocitelor T și B ca răspuns la stimulii mitogeni. În concentrații scăzute crește proliferarea celulelor mezangiale; în concentrații crescute le inhibă proliferarea.

Rolul citokinelor, eicosanoizilor și factorilor de creștere a fost demonstrat în următoarele afecțiuni glomerulare:

• **Citokine și factori de creștere implicați în diferite boli glomerulare:**

– afecțiuni prin Ac antiMBG - IL-1, TNF, TGF-β
– GN lupică - IL-1, TNF, IL-6
– GN proliferative, ANCA(+) - IL-1, TNF, IL-6, PDGF, TGF-β
– GN mezangioproliferative Thy 1.1 - IL-1, PDGF, TGF-β
– Nefroza indusă prin adriamicină și puromicină - IL-1, TNF
– nefropatia diabetică - IL-1, TNF
– nefropatia IgA - IL-6, PDGF
– glomeruloscleroză - IL-1, TNF, PDGF

• **Afecțiuni renale asociate cu sinteză crescută de eicosanoizi:**

– GN experimentale prin Ac antiMBG - TxA_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, EHET-12 și 15, LTB4
– Nefropatii membranoase experimentale - TxA_2, PGE_2, LTB4
– Nefrite mezangioproliferative experimentale - TxA_2, EHET-12, LTB4
– GN experimentale prin CIC - LTB4, TxA_2
– Nefropatia IgA - TxA_2
– Nefropatia lupică - TxA_2, LTB4, LTC4
– Rejet de grefă renală - TxA_2, LTB4, LTC4

Administrarea de inhibitori ai sintezei eicosanoizilor sau antagoniști ai receptorilor lor ameliorează tulburările hemodinamice produse de aceștia la nivel renal. Scăderea sintezei eicosanoizilor se poate face și printr-o dietă prelungită cu preparate marinate, dietă care conține cantități mai mari de acid eicosapentaenoic decât de acid eicosatetraenoic (arahidonic); astfel, se înlocuiește acidul arahidonic din membranele celulare cu acid eicosapentaenoic care, metabolizat pe calea ciclo și lipooxigenazei, duce la eliberarea unor eicosanoizi (TxA_3, LTB5) lipsiți de efectele vasoactive, proagregante și proinflamatorii ale celor rezultați din acid arahidonic. De asemenea, o dietă săracă în acizi grași esențiali inhibă sinteza glomerulară a eicosanoizilor vasoactivi și proinflamatori (TxA_2, LTB4), datorită depleției glomerulare în macrofage imunocompetente capabile să producă acești eicosanoizi.

Rolul complementului în afecțiunile glomerulare

Sistemul complement face parte din mecanismele de apărare ale organismului împotriva diverselor agresiuni. Activarea sa, cu rol normal **protector** împotriva leziunilor produse de diferiți factori (infecții, depozite de CI, etc.) se poate transforma, în anumite circumstanțe, în factor agresor, mediind leziunile renale.

1. Rolul renoprotector al C

• Protecția împotriva infecțiilor

Complementul este componenta cheie în apărarea organismului împotriva infecțiilor. Bacteriile pot leza rinichiul fie **direct** (prin invazie), fie **indirect** prin: formarea de CI în circulație și depozitarea lor la nivel renal sau formarea in situ de CI ce lezează rinichiul; șoc septic cu hipotensiune arterială și ischemie renală consecutivă; CID cu tromboze intrarenale; precipitarea unui sindrom hemolitic uremic. Activarea C în infecții se poate face pe cale clasică sau alternă:

– pe **cale clasică:** Ac IgG specific, direcționat împotriva Ag bacterian, se fixează de C1q urmând cascada căii clasice, cu inserția complexului C5b-9 în peretele bacteriei, ceea ce duce la liza ei; și C3b și C4b fixate pe bacterie îi facilitează fagocitoza de către neutrofile și macrofage care au receptori pentru C3b și C4b;

– pe **cale alternă:** peretele bacterian activează C3.

• Protecția împotriva leziunilor renale produse de CI

Pacienții cu deficite ale uneia sau mai multor componente ale C sunt predispuși la dezvoltarea de boli renale prin CI. În cazul deficienței tuturor componentelor C sau a regulatorilor săi, practic riscul de a dezvolta o boală prin CI este de 100%.

Deficiența componentelor C intervine în producerea leziunilor prin CI prin 2 mecanisme: creșterea predispoziției la infecții și alterarea formării, solubilizării și clearance-ului CI.

– bolnavii cu deficiențe ale componentelor C dezvoltă cu frecvență crescută infecții cu germeni piogeni (stafilococ, streptococ); cei cu deficiențe ale componentelor implicate în porțiunea terminală a căilor de activarea au risc crescut de a dezvolta infecții cu germeni din genul Neisseria. Infecțiile acute cu germeni piogeni, în special cele cu streptococi nefritogeni din grupul A, determină GN acute postinfecțioase prin CI; infecțiile cronice duc la GNC prin CI.

– integritatea căii clasice de activare a C previne formarea de CI insolubile; la bolnavii cu deficiențe ale C în circulație se formează CI insolubile și de dimensiuni mai mari care au patogenitate crescută, producând o activare mai intensă și prelungită a C. Activarea căii clasice inhibă precipitarea CI prin legarea C1 de regiunile Fc ale Ac din CI; prezența C1 împiedică interacțiunile Fc-Fc și, ca urmare, împiedică formarea de CI mari, insolubile; în plus, legarea C1 de CI duce la activarea C3 convertazei și depozitarea de molecule de C3b și C4b pe Ag și Ac din CI; depozitarea lor scade și ea interacțiunea Fc-Fc; C3b depozitat pe Ac scade legătura Ag-Ac, ceea ce reduce dimensiunile CI și îi crește solubilitatea; C3 convertaza poate fi activată de depozitele de C3b, ceea ce activează și calea alternă.

Allotipul componentelor C influențează capacitatea căii clasice de a inhiba precipitarea CI; ex. allotipul C4A3 este mai eficient decât allotipul C4B1 în inhibarea precipitării CI.

Este important și tipul de Ac din CI; prezența unui factor reumatoid IgM scade capacitatea C de a inhiba precipitarea CI; Ac IgG4, care nu activează calea clasică a C, scad capacitatea Ac IgG1 de a activa C.

Mecanismul prin care deficiența C produce leziuni renale prin CI nu este cunoscut, dar influențează locul de depozitare a CI formate în circulație. În GN experimentale prin CI, depleția C se însoțește de depozitarea de CI mari în spațiul subendotelial; repleția C se însoțește de o cantitate mai mică de CI depozitate în glomerul, iar depozitarea lor se face subepitelial. Este posibil ca depozitele imune subepiteliale să fie rezultatul, cel puțin parțial, al depozitelor subendoteliale; acestea se dezasamblează și trec în spațiul subepitelial, unde se reasamblează.

Activarea C interferă cu depozitarea CI formate în circulație și nu cu a celor formate in situ.

Activarea alternă a C solubilizează agregatele insolubile de CI; aceasta protejează împotriva bolilor renale prin CI prin mobilizarea din glomerul a CI înainte ca acestea să se agrege în complexe mai mari care produc leziuni renale prin depozitare; solubilizarea se produce prin intercalarea C3b în complexul imun, ceea ce scade interacțiunea Fc-Fc și legarea Ag cu Ac. Depleția C întârzie epurarea CI din capilarele glomerulare și peritubulare.

Complementul mediază legarea CIC de eritrocite, care le transportă către macrofagele din ficat și splină. În lipsa C, CI, incapabile să se lege de eritrocite, vor fi atrase și depozitate în organele vulnerabile, rinichiul fiind unul din acestea.

2. Rolul agresor al C la nivel renal

Activarea C este implicată în patogenia mai multor boli imune sau nonimune:

• imune:

– producția excesivă de CIC - este implicată în LES, GN postinfecțioase;

– producţia de Ac împotriva unor Ag endogene glomerulare - este implicată în sindromul Goodpasture, unele forme de nefropatie membranoasă idiopatică;

– producţia de Ac împotriva unor Ag „plantate" la nivel renal - în GN membranoase după tratament cu săruri de aur sau captopril sau în GN experimentale în care Ag este albumina serică bovină cationică sau concanavalina A;

– rejetul de transplant renal.

• **nonimune:**

– proteinuria neselectivă – se pierd toate componentele C, ceea ce determină contactul lor cu Ag marginii în perie tubulare şi activarea C;

– expunerea la ischemie a rinichiului duce la activarea C;

– boala ateroembolică – ateroamele pot activa sistemul C;

– creşterea producţiei de amoniac per nefron (compensatorie în cazul scăderii numărului de nefroni funcţional activi) poate stimula C pe cale alternă;

– HTA;

– îmbătrânirea ţesuturilor, naturală sau accelerată, din cadrul DZ de lungă durată se asociază cu depozite de C5b-9 în ariile de scleroză din glomerul, interstiţiu sau arteriolele renale.

3. Mecanismele prin care activarea C produce leziuni renale

Mecanismul şi tipul leziunilor renale pot varia în funcţie de locul de depozitare al CI şi, deci, de sediul primar al activării C în glomerul (spaţiul subendotelial sau subepitelial).

Complexele imune formate în spaţiul subepitelial au capacitate mai mică de a induce infiltrare cu leucocite circulante în glomerul decât cele formate în spaţiul subendotelial, mezangiu sau MBG; aceasta se datorează faptului că C5a generat de activarea C are un chemotactism mai mare pentru leucocitele PMN şi monocite atunci când activarea C are loc în spaţiul subendotelial sau mezangiu.

4. Dozarea componentelor C este folosită pentru diagnosticul sau evaluarea prognosticului bolilor prin CI. **CH50** este indicator global al activării clasice a C (de la C1 la C8) şi poate fi folosit pentru monitorizarea modificărilor C. **C3** şi **C4** se modifică în paralel în activarea clasică; în activarea alternă, C4 este normal şi C3 este scăzut.

Bolile imune care evoluează cu hipocomplementemie şi pattern-ul acesteia sunt enumerate în tabelul următor:

Boala	Pattern-ul hipocomplementemiei
• LES	C3 şi C4 scăzute proporţional
• GNMP tip I	C3 scăzut mai mult decât C4 (datorită C3 nephritic-factor)
• Crioglobulinemia	
- tip I, III	C3 şi C4 scăzute proporţional
- tip II	C4 scăzut mai mult decât C3
• GN din infecţii cronice (ex. endocardită)	C3 şi C4 scăzute proporţional
• GN postinfecţioase (ex. GN poststreptococică)	C3 scăzut mai mult decât C4
• Altele: vasculite, LES indus medicamentos, hipersensibilitate la droguri, neoplazii tratate cu chimioterapice cu formarea de CI, boli tiroidiene asociate cu GN, by pass jejunoileal cu vasculită, boli limfoproliferative cu limf. B şi cu formare de CI	C3 şi C4 scăzute proporţional

• Aceste afecţiuni trebuie diferenţiate de boli sau condiţii nonimune care pot produce hipocomplementemie:

– boala ateroembolică (scade C3 +/- C4); hipocomplementemia este tranzitorie, apărând numai în timpul embolizării active;

– septicemia severă cu şoc septic (scad C3, C4);

– sindromul hemolitic uremic (scade C3 +/- C4);

– pancreatita acută (scad C3 şi C4); hipocomplementemia dispare în câteva zile;

– malnutriţia severă (scad C3, C1q; C4 este normal);

– boli hepatice severe (scad C3, C4; C1q este normal);

– deficienţa congenitală de C4 (C3 este normal); apare cu frecvenţă crescută în LES.

Trebuie subliniat că un pacient cu o boală imună prin CI în perioada de activitate poate dezvolta una din afecţiunile nonimune de mai sus; recunoaşterea lor este esenţială pentru decizia terapeutică.

Nu toate afecţiunile mediate prin CI se însoţesc de hipocomplementemie; în acest grup sunt incluse: GN membranoasă, purpura Henoch-Schönlein, nefropatia cu IgA, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, GN imunotactoidă, glomerulopatia C1q. Absenţa hipocomplementemiei în aceste boli se datorează numărului mai mic de Ac implicaţi în procesul patogenic.

• Unele stări fiziologice (sarcină) sau patologice (infecţii, boli inflamatorii cronice – poliartrita reumatoidă, vasculite) se însoţesc de **creşterea nivelului seric** al C; coexistenţa lor cu o boală activă prin CI poate contracara scăderea C de cauză imună şi îngreunează diagnosticul. Ex: un C seric normal la o gravidă cu LES este indicator de boală activă.

BIBLIOGRAFIE

1. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 2001
2. Ciocâlteu Al (sub redacţia): Nefrologie, ed. 2, Infomedica, Bucureşti, 2001
3. Ciocâlteu Al: Microscopia cu imunofluorescenţă în pielonefrita cronică litiazică. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993
4. Connaissance elementaires d'immunologie - Aide Memoire pour les etudiants des DCEM 1, 1986
5. Davison AM: Nephrology, Balliere Tindall, London, 1988
6. Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992
7. Falk RJ: ANCA- associated renal disease. Kidney Int. 38, 1990
8. Gallins JI, Goldstein IM, Snyderman R: Inflammation: Basic Principles and Clinical Corelates. Raven Press, New York, 1992
9. Gluhovschi Gh, Georgescu L, Barbu N: Imunopatologia bolilor renale, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1988
10. Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 2000
11. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby-Year Book, 1995
12. Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL: Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocitopenic Purpura, Marcel Dekker, New York, 1992
13. Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, 1998
14. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int. 35, 1989
15. Roitt IM, Brostoff J, Male DK: Immunologie fondamentale et appliquée, Medsi, Paris, 1985
16. Ross GD: Immunobiology of the Complement System, Harcourt Brace Jovanovich, Boston, 1986
17. Rovin BH, Schreiner GF: Cell-mediated immunity in glomerular disease. Annu Rev Med 42, 1991
18. Stites DP, Terr A, Parslow TG: Basic and Clinical Immunology, ed 8, 1994
19. Wilson CB: Immunologic aspects of renal diseases. JAMA 268, 1992
20. Wilson CB: Nephrology, Churchill Livingstone, New York, 1979.

capitolul 4

SEMIOLOGIA BOLILOR RENALE ȘI ALE TRACTULUI URINAR

Ciocâlteu Alexandru, Ene Vladimir, Aron Gheorghița

ANAMNEZA ȘI ISTORICUL BOLILOR RENALE

Rinichiul este un organ retroperitoneal, greu de investigat prin examen fizic. Anamneza are o importanță deosebită pentru orientarea asupra suferinței aparatului renourinar, a sediului și naturii afecțiunii respective.

Vârsta și sexul

Datorită particularităților genitourinare, sexul feminin este mai frecvent afectat de infecții urinare joase; evoluția ascendentă a fenomenelor infecțioase va fi factorul determinant al instalării pielonefritei cronice și, eventual, al insuficienței renale cronice. Diagnosticarea unei insuficiențe renale cronice la o persoană de sex feminin indică pielonefrita cronică drept posibilă cauză. Incidența crescută a sindromului migrenos și abuzul secundar de analgetice care conțin fenacetină explică frecvența crescută a nefropatiei fenacetinice la femei.

Insuficiența renală acută la femeile de vârstă sexuală are deseori drept cauză un avort toxicoseptic. Bărbații tineri cu infecții urinare joase au ca element de întreținere o prostatită cronică, urmare a unei uretrite incorect tratate.

La vârstnici, infecția urinară joasă survine pe fondul unei uropatii obstructive (stricturi uretrale, adenom sau adenocarcinom de prostată).

Nu trebuie uitat, că orice afecțiune renourinară survenită la o persoană vârstnică se adaugă unor leziuni de nefroscleroză, care încep să devină evidente după vârsta de 40 ani și sunt certe după 60 de ani; la vârstnici este evidentă și o reducere a capacității rinichiului de a se adapta la modificările volemiei, electrolitemiei etc., induse de afecțiuni extrarenale.

La copii, indiferent de sex, diagnosticarea infecției urinare pune în discuție existența unor anomalii congenitale ale tractului urinar. Glomerulopatiile acute sunt mai frecvente la bărbații tineri.

Domiciliul

Bolnavii născuți sau domiciliați în nordul Olteniei (județul Mehedinți) au, uneori, ca substrat al insuficienței renale cronice, nefropatia balcanică.

Profesia

Ingestia sau expunerea la plumb, tetraclorură de carbon, mercur, fosfor, arsenic, săruri de aur pot produce leziuni glomerulare, interstițiale acute sau cronice. Persoanele ce depun efort intelectual deosebit la locul de muncă sunt consumatoare cronice de analgetice (nefropatia fenacetinică a fost denumită și „nefropatia ceasornicarilor"). Efortul fizic intens și de durată, expunerea la temperaturi înalte (exemplu: oțelarii) ar putea explica frecvența crescută a litiazei urinare. Expunerea la frig și umezeală favorizează apariția nefritelor „a frigoré, de tranșee, de campanie".

Alimentația

Abuzul de proteine predispune la litiază urică; abuzul de vegetale, la litiază oxalică; oligopoții au o incidență crescută a litiazei urinare.

A. Principalii factori etiologici ai nefropatiilor

Antecedentele personale fiziologice

Se va insista asupra numărului și evoluției sarcinilor, dacă au prezentat edeme, valori crescute ale presiunii arteriale; HTA și proteinuria apărute în primul trimestru de sarcină sunt cauzate de agravarea unei nefropatii preexistente, iar în trimestrul trei, anunță preeclampsia. O infecție urinară joasă trenantă, rebelă la tratament, apărută la o bolnavă cu sterilitate primară, sugerează diagnosticul de tuberculoză urogenitală. Avorturile repetate, menometroragiile pot fi, uneori, singurele semne ale unei insuficiențe renale cronice care evoluează insidios. Dismenoreea poate fi simptom asociat unei infecții anexiale, care întreține o infecție urinară joasă.

Antecedentele personale patologice

a. Boli infecțioase acute

Amigdalitele acute, produse de streptococii din grupa A – ca și faringitele acute, scarlatina, ectima, erizipelul – se întâlnesc în antecedentele apropiate ale bolnavilor cu glomerulonefrită acută, precedând cu 10-21 zile debutul bolii; când nu există acest interval liber între afecțiunea infecțioasă și debutul bolii, este vorba de o acutizare a unei glomerulonefrite cronice. Infecțiile streptococice sau nestreptococice cu altă localizare – otice, sinusale, dentare, pulmonare etc. – pot fi, de asemenea, cauza unor glomerulopatii. La un bolnav cu insuficiență renală cronică, dacă etiologia este incertă, existența în antecedente a unor infecții streptococice sugerează probabilitatea unei glomerulonefrite cronice ca afecțiune de fond.

Bolile produse de ricketsii, pararicketsii, protozoare și virusuri sunt astăzi, incriminate tot mai des în geneza bolilor renale.

b. Boli infecțioase cronice

Infecțiile de focar pot fi cauza apariției/accelerării evoluției unei glomerulopatii.

Supurațiile cronice (pulmonare, bronșice, osoase) sunt generatoare de amiloidoză. Bolnavii cu tuberculoză activă pot instala insuficiență renală acută, ca urmare a tratamentului cu rifampicină; bolnavii cu tuberculoză pulmonară în antecedente pot instala o tuberculoză renală.

c. Substanțele toxice

Substanțele toxice (plumbul, mercurul, cromul, fosforul, arsenicul, tetraclorura de carbon etc.), unele medicamente (sărurile de aur, barbituricele etc.) produc leziuni renale acute sau cronice, clinice sau subclinice. Folosirea în exces a laptelui și a alcalinelor (în tratamentul „istoric“ al bolii ulceroase) produce sindromul *milk-alkali*.

d. Boli cardiovasculare

(1) Hipertensiunea arterială esențială se poate „renaliza“ („nefroscleroza hipertensivă“), căpătând o evoluție malignă; hipertensiunea arterială poate fi semn unic al unei afecțiuni renale acute sau cronice (HTA parenchimatoasă); hipertensiunea arterială se poate datora unei stenoze a arterei (arterelor) renale.

(2) Leziunile aterosclerotice sunt responsabile de reducerea clearance-ului de creatinină la vârstnici; stenoza arterei renale la vârstnici este cauzată de leziuni ateromatoase.

(3) Valvulopatiile – bolnavii valvulari care supraadaugă tabloul unei endocardite bacteriene, pot prezenta lezare concomitentă a rinichiului de tip glomerulonefritic sau embolic.

(4) Insuficiența cardiacă congestivă evoluează cu proteinurie mică; funcția rinichiului este la limită, putând fi decompensată hemodinamic – de exemplu, prin administrare de AINS.

(5) Hipotensiunea arterială – indiferent de etiologie – produce oligurie și grade variabile de insuficiență renală acută (de la azotemie extrarenală până la necroză tubulară acută) în funcție de persistența și de intensitatea hipotensiunii.

e. Boli pulmonare

Frecvența mare a afecțiunilor intercurente bronhopulmonare face ca, deseori, boli renale subclinice (de la glomerulopatii cronice la insuficiență renală cronică severă) să devină clinice în acest context. Supurațiile bronhopulmonare produc amiloidoză. Hemoptiziile în antecedentele îndepărtate pot sugera o tuberculoză pulmonară, care poate fi corelată cu un posibil tablou actual urinar, sugestiv pentru tuberculoză renală; hemoptiziile în antecedentele apropiate sau concomitente cu un sindrom nefritic acut sugerează diagnosticul de sindrom Goodpasture.

f. Bolile digestive

Gastroenterocolitele acute, sindromul piloric pot produce un sindrom de insuficiență renală acută, prin hipovolemie și diselectrolitemie. Hepatopatiile cronice pot fi însoțite de litiază oxalică.

g. Boli sistemice

Diabetul zaharat poate fi un factor favorizant al unei infecții urinare – inițial prin glicozurie, apoi și prin neuropatie diabetică; după mai mulți ani de evoluție, se instalează glomeruloscleroza diabetică; asocierea leziunilor interstițiale, glomerulare, vasculare realizează „rinichiul diabetic" (nefropatia diabetică). Lupusul eritematos sistemic lezează rinichiul în stadiile finale ale bolii; excepțiile, frecvente, sunt reprezentate de cazurile în care, în fața unei glomerulopatii atipice la o femeie tânără, diagnosticăm boala lupică. Mielomul multiplu afectează rinichiul prin depunere interstițială de lanțuri ușoare sau/și calciu.

h. Boli endocrine

Hiperparatiroidismul, adesea ignorat, produce calcificări ale parenchimului renal (nefrocalcinoza); bolile renale ajunse în stadiul de insuficiență renală cronică pot fi responsabile de hiperparatiroidism secundar sau terțiar. Boala Addison, în perioadele ei de acutizare, poate fi însoțită de insuficiență renală acută funcțională.

Glucocorticoizii – folosiți frecvent în glomerulopatii, transplant renal – pot da fenomene de hipercorticism sau de insuficiență suprarenaliană acută la sistarea bruscă a corticoterapiei.

i. Altele

În antecedentele personale patologice ale renalilor putem întâlni boli de sânge, transfuzii incompatibile, traumatisme cu zdrobiri de țesuturi, embolii și tromboze ale vaselor renale, obstacole pe căile de excreție, sarcoidoză, crioglobulinemii, gută, fibroză retroperitoneală etc.

Antecedentele heredocolaterale

(1) Este descrisă posibilitatea transmiterii familiale a anomaliilor renale de formă, număr și sediu, a rinichiului polichistic și a unor nefropatii tubulare (sindromul Toni-Debré-Fanconi), a diabetului fosfaturic, a cistinuriei, a lizinuriei familiale, a diabetului insipid nefrogen, a acidozei renale idiopatice, a litiazei renale (predispoziție de boală și obiceiuri alimentare similare), a tuberculozei renale și a glomerulonefritelor acute (datorită focarelor de contaminare din familie, colectivități etc.).

(2) Autosomal recesiv se transmit boala medulară chistică, cistinoza.

(3) Autosomal dominant se transmit polichistoza renală, acidoza renală de tip distal, sindromul Alport, osteo-onico-distrofia ereditară, glicozuria renală, glicinuria, hiperprolinemia.

(4) Bolile renale corelate cu anomalii ale cromozomului X sunt boala Fabry, diabetul insipid, rahitismul hipofosfatemic, sindromul oculo-cerebro-renal Lowe.

B. Principalele simptome și semne care indică suferința aparatului urinar

Durerea, tulburările de diureză și de micțiune, hematuria, piuria, proteinuria și edemul renal reprezintă semnele și simptomele majore ale semiologiei renourinare.

Durerea

Este un simptom inconstant, uneori unică modalitate de exprimare a unei afecțiuni nefrologice, alteori lipsind până la instalarea sindromului de insuficiență renală cronică. Relativ frecvent, durerea lombară este corelată cu o eventuală afecțiune a coloanei vertebrale, afecțiunea renală – pielonefrită cronică, glomerulonefrită cronică – nefiind diagnosticată. Durerea de origine renourinară are intensitate variabilă, localizare lombară (colică renală și durere necolicativă) sau/și pe traiectul ureterului, pelviperineală și vezicală.

Durerea lombară poate avea caracter colicativ sau necolicativ.

(1) Colica renală (nefretică)

(a) Caracteristici: evoluează în funcție de dilatația renoureterală și de rapiditatea instalării obstrucției. Este declanșată adesea de trepidații, eforturi fizice, mers rapid, cure hidrominerale etc. Durerea are sediul lombar, la nivelul unghiului costomuscular, unilateral, cu iradiere de-a lungul ureterului respectiv spre hipogastru și spre organele genitale externe. Debutul este brusc, ca durere continuă cu intensificări paroxistice, având durata de ore sau zile; unghiul costolombar reprezintă de obicei atât punctul de plecare, cât și zona de maximă intensitate a durerii. Rareori, este localizată numai în zonele de iradiere. Uneori, colica nefretică poate avea ca semne premonitorii o jenă dureroasă lombară sau tulburări de micțiune. Durerea este violentă, insuportabilă, ca o sfâșiere, exacerbată prin palpare, tuse, inspir profund sau strănut. Uneori iradiază bilateral, datorită difuzării în centrii medulari și transmiterii ulterioare prin nervii abdominali și genitocrurali. Sediul durerii arată localizarea și eventuala deplasare pe ureter a obstacolului. Bolnavul este neliniștit, agitat, palid, transpirat, negăsind o poziție antalgică (deosebindu-se astfel, de bolnavul cu abdomen acut, iritație peritoneală, care stă nemișcat). Durerea se accentuează în cazul inspirului profund, al tusei, strănutului, palpării lojei renale. Rinichiul respectiv se palpează cu dificultate din cauza contracturii antalgice lombare; la nivelul unghiului costomuscular se evidențiază hiperestezie

cutanată. Când materialul obstructiv a trecut de strâmtoarea superioară a ureterului și s-a oprit la cea inferioară, durerea debutează abdominal anterolateral, în vulvă sau în testiculul ipsilateral. Când obstrucția s-a produs la nivelul joncțiunii ureterovezicale, vor apărea simptomele de iritație a trigonului: polachiurie, tenesme, durere uretrală, disurie; simptomatologia sugerează o cistită acută. O cistită acută rebelă ne va sugera și posibilitatea unui calcul inclavat la nivelul joncțiunii ureterovezicale. Fenomene polachidisurice pot însoți oricum colica nefretică, putând precede colica – ceea ce ne face să suspectăm o pielocistită acută drept cauză a colicii nefretice – sau se pot adăuga colicii prin favorizarea infecției de către stază. Pe lângă tulburările de micțiune poate surveni și oligurie (numită clasic „prin mecanism reflex"); oliguria adevărată apare în colica pe rinichi unic; pseudooliguria se datorează hipersudorației, eventualei ingestii scăzute de lichide și modificărilor hemodinamice intrarenale, corelate cu intensitatea durerii și a discriniei de acompaniament. Colica renală este de regulă apiretică, diferențiindu-se de alte dureri colicative (exemplu: colica biliară); febra se datorează unei infecții urinare, care așa cum am menționat, precede sau urmează colica. Durerea poate fi uneori calmată, prin aplicarea lombară de căldură. Durata colicii renale este de câteva ore, rar zile, caracteristică fiind recrudescența paroxistică. Sunt descrise forme atipice, pseudochirurgicale de colică nefretică – pseudoapendiculare, pseudoileală. Caracterele clinice obișnuite ale colicii nefretice necomplicate sunt: afebrilitate, bradicardie, urini limpezi, oligurie, presiune arterială normală.

(b) Manifestări extrarenale: conexiunea T10-T12-L1-L2 prin care este inervat rinichiul de către nervii vagi, face ca durerea să fie însoțită adesea de manifestări reflexe, extrarenale:

– digestive: greață, vărsături, crampe, meteorism (care accentuează durerea), ileus paralitic;
– cardiovasculare: bradicardie (ceea ce o deosebește de colica biliară sau de alte dureri intense care evoluează cu tahicardie), crize anginoase, polipnee, paloare, transpirații, hipotensiune arterială, colaps;
– neurologice: delir, convulsii (frecvente mai ales la bolnavii febrili).

(c) Cauzele colicii renale

Anamneza ne oferă elemente semnificative asupra cauzei colicii nefretice: se va insista asupra unei uretrite în antecedentele îndepărtate, a unor tulburări de micțiune preexistente, dacă bolnavul este sau nu un vechi eliminator de calculi, dacă a suferit o intervenție pe tractul renourinar, dacă a fost sondat vezical, dacă a suferit o imobilizare prelungită sau i s-a administrat mult timp calciu, dacă se află în evidență și tratament pentru o hemopatie malignă sau pentru un neoplasm, dacă este diabetic sau mare consumator de analgetice care conțin fenacetină, antecedente de tuberculoză pulmonară și polachiurie predominant nocturnă, instalată recent etc.

Cauza cea mai frecventă a colicii renale este litiaza renourinară; sediul durerii arată, de regulă, locul unde se află calculul; momentul „căderii" în vezică coincide cu dispariția durerii colicative, putând persista o durere hipogastrică accentuată diurn, la mobilizare, până în momentul eliminării calculului din vezică. Dispariția spontană bruscă diferențiază colica nefretică de alte afecțiuni care pot evolua cu dureri ce au un aspect colicativ. Persistența și intensitatea colicii poate impune uneori administrarea de antalgice (de preferat), de antispastice (diminuează migrarea calculului) sau de opiacee (produc contracția sfincterelor). Colica mai poate fi produsă de migrația ureterală a unor cheaguri de sânge, „dopuri de puroi", țesut renal necrozat provenit dintr-un neoplasm renal, leziuni TBC ale aparatului urinar (eliminare de țesut cazeificat), pielonefrită acută predominant unilaterală, nefroptoza cu cudură ureterală, afecțiuni extrarenale care obstruează căile urinare prin compresiune, inflamație și invazie neoplazică de vecinătate, sindromul de liză tumorală (exemplu: în leucemia granulocitară cronică sub tratament care are ca rezultat hiperuricozuria responsabilă de „înnisiparea ureterului"), necroza papilară (diabet zaharat, nefropatia fenacetinică, anemia falciformă, alcoolism cronic, pielonefrită acută pe obstrucție și stază urinară) etc. Obstrucția intermitentă a unui infundibul care drenează calicele poate da dureri lombare colicative și hematurie; obstrucția poate fi episodică – deci durerile pot căpăta un caracter colicativ – dacă un calcul care plutește în pelvisul renal obstruează joncțiunea ureteropielică (diagnostic diferențial clinic extrem de dificil cu colecistita acută, dacă localizarea calculului este în bazinetul drept). Colica scurtă – cât durează micțiunea – este foarte sugestivă pentru refluxul vezicoureteral.

(d) Examen clinic și diagnostic pozitiv

Pentru precizarea diagnosticului pozitiv și a etiologiei, au importanță în examenul obiectiv:

– manevra Giordano care este pozitivă în toate situațiile unde coexistă o distensie a bazinetului;
– punctele ureterale sunt dureroase, în funcție de migrarea materialului obstructiv și distensia supraiacentă;
– hiperestezia cutanată lombară sugerează apariția unor fenomene perinefritice;
– tușeul rectal sau/și vaginal (sunt obligatorii).

Explorările paraclinice:
– sumarul de urină cu hematii (uneori și leucocite, rareori predominant leucocite) și abundență de cristale; hematuria este, de regulă, macroscopică; prezența de cheaguri poate fi datorată anemiei drepanocitare, traumatismelor, puncției-biopsie renale, neoplasmelor, chisturilor renale, bolii polichistice renale, necrozei papilare, tuberculozei renale, malformațiilor vasculare, infarctului renal;
– radiografia renală „pe gol" poate decela calculii radioopaci;
– ecografia evidențiază eventualii calculi renali sau vezicali, răsunetul renal al obstrucției, modificări de structură a parenchimului etc.;
– urografia i.v. poate arăta prezența de calculi, rinichi mut urografic, malformații renale, răsunetul renal al obstacolului etc.;
– examenele izotopice (nefrogramă, scintigramă) pot evidenția unele leziuni renale și obstacole în scurgerea urinei;
– cateterizarea căilor urinare pentru precizarea sediului, eventuala natură a obstacolului, extracția materialului obstructiv.

(e) Diagnosticul diferențial al colicii nefretice: apendicita acută, lumbago acut, afecțiuni inflamatorii genitale, diverticulită, colon iritabil, sindrom ocluziv de etiologie diversă, porfirie acută intermitentă, saturnism cronic neprofesional, colică biliară, febra mediteraneană familială etc.

(2) Durerea lombară necolicativă de origine renală

Poate avea intensitate extrem de variabilă, de la simpla jenă dureroasă (exemplu: glomerulopatiile cronice), până la durerea violentă, continuă, progresivă (exemplu: flegmonul perirenal).

(a) Mecanismele producerii durerii lombare necolicative de cauză lombară sunt:
– distensia capsulei renale;
– obstrucția vasculară periferică;
– distensia calicelor sau/și a bazinetului.

(b) Forme: după modalitatea de instalare, deosebim durerea lombară necolicativă acută și cronică.

Durerea lombară acută poate avea o intensitate mare și iradiere anterioară, dar nu are caracter paroxistic și nu evoluează descendent. Cauze: pielonefrita acută, pielocistita acută, glomerulopatii acute, flegmon perinefretic etc. Elementul clinic major este manevra Giordano pozitivă care traduce inflamația perinefretică sau dilatația bazinetului. Durerea lombară cronică are o intensitate redusă și apare ca urmare a unor afecțiuni renale cu evoluție cronică, progresivă, spre insuficiență renală cronică: glomerulopatii, nefropatii interstițiale, calculi coraliformi etc. Când este accentuată sau prezentă în ortostatism, sugerează nefroptoza; când este unilaterală, suspectăm tuberculoza renală, neoplasmul renal, litiaza renală cu ectazie bazinetală, nefroptoza. Durerea lombară cronică necolicativă pune, uneori, mari probleme de diagnostic diferențial, deoarece pe lângă afecțiunile renale, poate avea și cauze vertebrale (hernie de disc, spondilită, spondiloză, morb Pott, procese neoplazice), în care percuția și mișcările coloanei vertebrale accentuează durerea, musculare (interesând mai ales musculatura jgheabului vertebral), când durerea este accentuată de efort, poate fi diafragmatică și pleurodiafragmatică, visceroabdominală (colecistită, pancreatită, apendicită, anexită) etc.

(3) Durerea pelviperineală de origine urinară

(a) Sediul durerii este bazinul, iar iradierea se face în perineu, de-a lungul uretrei, funiculoscrotal; este accentuată la mers, în poziție șezândă, la tușeul rectal sau vaginal, la palparea hipogastrică.

(b) Asocierea tulburărilor de micțiune este frecventă, dar acestea pot însoți și afecțiuni de vecinătate, așa cum se întâmplă în afecțiunile inflamatorii uteroanexiale, în artrita sacroiliacă.

(c) Cauzele durerii sunt: afecțiuni ale vezicii urinare, prostatei, veziculelor seminale, uretrei, penisului.

(4) Durerea de origine vezicală (cistalgia)

(a) Sediul durerii este în hipogastru, cu iradiere către meatul urinar la femei și către gland la bărbați, accentuându-se la sfârșitul micțiunii.

(b) Sunt descrise trei tipuri de cistalgie:
– difuză;
– tip distensie vezicală – prin retenție progresivă de urină;
– tenesme vezicale – micțiuni imperioase ineficiente.

(c) Corelații clinice: cistalgia predominant diurnă apare în cistita bacteriană, în litiaza vezicală; cea diurnă și nocturnă în tuberculoza vezicală, în tumorile vezicale. În cistita bacilară urina este limpede, iar în adenocarcinomul vezical apare piohematuria. Cvasiconstant, se pune semnul egalității între cistalgie și cistita acută.

Tulburările de diureză

a. Diureza normală

Diureza reprezintă cantitatea de urină eliminată într-un interval de timp; de obicei se măsoară pe 24 de ore (valori normale: 800 - 2.000 ml) sau pe minut (valori normale: 0,5 - 1,5 ml). Tulburările de diureză întâlnite în practica medicală sunt: poliuria, oliguria, anuria, nicturia și opsiuria.

b. Poliuria

(1) Definiție, clasificare

Reprezintă creșterea diurezei peste 2.000 ml/ 24 ore; poate fi fiziologică sau patologică, tranzitorie sau persistentă, de cauză renală sau extrarenală.

(2) Sunt descrise *trei mecanisme de producere a poliuriei:*

(a) Creșterea filtrării glomerulare – poliuria de filtrare

– fiziologică – se produce după ingestia unor cantități mari de lichide, după stres (prin eliberare de catecolamine), în urma expunerii la frig (prin vasoconstricție periferică), în cazul crizelor pitiatice sau al acceselor epileptice;

– patologică – se întâlnește în: hipertiroidism, crize dureroase (colici, angor), convalescența unor boli infecțioase (febra tifoidă, pneumonii, hepatita virală), în faza de vindecare a glomerulonefritei difuze acute, după administrarea de diuretice, în perioada de remisiune – de obicei postterapeutică – a unor sindroame de retenție hidrosalină de etiologie diversă (cardiacă, hepatică), reprezentând așa-numita poliurie eliberatoare, în insuficiența renală cronică compensată prin poliurie, în insuficiența renală acută – faza de reluare a diurezei, după un acces de tahicardie paroxistică supraventriculară. După cum se poate observa, delimitarea fiziologică/patologică este dificil de făcut:

• exemplul 1: administrarea unui diuretic produce poliurie și la un subiect normal;

• exemplul 2: diureza la frig se datorează supresiei hormonului antidiuretic prin mecanism alfa-adrenergic, dar și inhibiției răspunsului tubului colector la acțiunea hormonului antidiuretic;

• exemplul 3: potomania – întâlnită în unele psihoze;

• exemplul 4: cura de diureză recomandată în litiaza renourinară.

(b) Reducerea reabsorbției tubulare obligatorii de apă = diureza osmotică

Este caracteristică diabetului zaharat, unde diureza atinge 3-6 litri/24 ore; depășirea pragului renal al glicemiei (160 - 180 mg%) trimite glucoza în urina finală cu o cantitate mai mare de apă decât cea obișnuită, datorită încărcăturii osmotice ridicate a glucozei; este o poliurie hiperstenurică persistentă. În cazul administrării de diuretice osmotice (manitol, uree) poliuria hiperstenurică are un caracter tranzitoriu. În diabetul zaharat nefrogen, poliuria se datorează modificărilor tubulare; majoritatea nefropatiilor tubulare cronice evoluează cu poliurie. În faza de reluare a diurezei din insuficiența renală acută, poliuria este hipostenurică și este secundară leziunilor tubulare; osmolaritatea crescută a plasmei datorată uremiei crescute nu intervine în apariția poliuriei, dovadă fiind densitatea urinară scăzută.

Poliuria din insuficiența renală cronică pare un „artificiu" la care tubii recurg pentru a elimina o cantitate mai mare, per nefron, de deșeuri osmotic active; de fapt, poliuria din insuficiența renală cronică este cauzat de leziunile tubulare ce împiedică reabsorbția apei, creșterea filtratului glomerular per nefron și a vitezei fluxului urinar (ceea ce împiedică reabsorbția apei), de încărcătura osmotică crescută per nefron, de lezarea situsurilor de acțiune a hormonului antidiuretic, de lipsa de răspuns la aldosteron. Poliuria din insuficiența renală cronică – nu depășește 3-4 litri/24 ore – evoluează cu densitate urinară scăzută – comparativ mai scăzută în nefropatiile tubulointerstițiale decât în glomerulopatii. Poliuria din boala Addison apare, ca urmare a hipocortizolemiei care produce diabet sodat; poliuria este hiperstenurică prin pierderea mare de NaCl.

(c) Reducerea absorbției facultative de apă = hidrurie

Poliuria este impresionantă – 10 - 30 litri/24 ore – și se produce prin două mecanisme:

– lipsa hormonului antidiuretic = diabet insipid; urina are totdeauna densitatea sub 1.008, având aspect „ca apa" și răspunde la administrarea de hormon antidiuretic;

– lipsa de răspuns la hormonul antidiuretic a celulelor țintă din tubul distal = diabet insipid nefrogen, afecțiune rar întâlnită în unele nefropatii tubulointerstițiale; nu răspunde la administrarea de hormon antidiuretic.

c. Oliguria

(1) Definiție

Reprezintă reducerea diurezei între 800 - 500 ml/24 ore. Subiectul sănătos poate concentra urina până la 1.200 mOsm; pentru a elimina cei circa 600 mOsm deșeuri rezultate în urma catabolismului este obligatorie o diureză de minimum 500 ml/24 ore.

(2) Clasificare

După mecanismul de producere și semnificația clinică deosebim, oliguria fiziologică și cea patologică, cu caracter tranzitoriu sau permanent, de cauză renală sau extrarenală.

(3) Oliguria fiziologică

Apare după reducerea severă a ingestiei de lichide (regim alimentar uscat, reducerea voită a ingestiei de apă, lipsa apei etc.) și după transpirații abundente prin expunerea la căldură excesivă; urinele au o culoare închisă și densități (osmolarități) mari.

(4) *Patologic*, oliguria poate avea cauze renale, prerenale și postrenale.

(a) Cauzele renale produc oligurie cu densitate normală (exemplu: glomerulonefrita acută) sau scăzută (exemplu: nefropatia tubulointerstițială cronică acutizată) în funcție de porțiunea din nefroni care este lezată.

(b) Cauzele prerenale includ toate afecțiunile care produc hipotensiune arterială sau/și dezechilibre hidroelectrolitice: pierderi de lichide prin vărsături sau diarei repetate (stenoză pilorică, toxiinfecții alimentare), datorită retenției hidrosaline în insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, stări febrile, hiperfoliculinemie etc. Evoluează cu densitate urinară normală sau crescută; mecanismul de producere este, de regulă, scăderea filtratului glomerular. Tabloul clinic este cel al azotemiei extrarenale, dar o cauză prerenală se poate „renaliza" dacă hipotensiunea arterială persistă (vezi IRA).

(c) Cauzele postrenale sunt reprezentate de afecțiunile obstructive postrenale.

De menționat, importanța deosebită a densității (osmolarității) urinare la bolnavii oligurici: o urină subizostenurică la acești bolnavi are semnificația unei anurii.

d. Anuria

(1) Definiție

Scăderea diurezei/24 ore între 500 - 300 ml definește oligoanuria; diureza/24 ore sub 300 ml este numită anurie (deși etimologic, înseamnă suprimarea completă a diurezei, cu lipsa urinei în vezică la mai multe ore de la ultima micțiune). Spre deosebire de oligurie, anuria este întotdeauna patologică; ea poate avea un caracter tranzitoriu (în insuficiențele renale acute reversibile) sau definitiv (în insuficiențele renale acute ireversibile, în stadiul terminal al insuficienței renale cronice).

(2) Cauze

Inițial funcționale (hipotensiune arterială, hipovolemie, dezechilibre electrolitice sau acidobazice severe etc.) sau organice (nefropatii acute tubulare, interstițiale, glomerulare sau vasculare, obstrucții ale căilor urinare, distrugeri masive de nefroni în leziunile renale cronice bilaterale etc.).

(3) Prognostic

Anuria are un prognostic rezervat: evoluția unei glomerulonefrite difuze acute sau a unei insuficiențe renale acute care debutează anuric este mai gravă decât aceea a afecțiunilor respective care ar debuta cu diureză păstrată. Persistența anuriei are aceeași semnificație nefavorabilă.

(4) Diagnostic diferențial

Anuria trebuie diferențiată de retenția de urină: în anurie sondajul vezical este negativ.

e. Nicturia

(1) Definiție

Când cantitatea de urină formată și eliminată în cursul nopții este egală cu cea din cursul zilei sau mai mare decât ea, tulburarea de diureză este numită nicturie. În condiții normale, cantitatea cea mai mare de urină este formată și eliminată în cursul zilei, diureza nocturnă reprezentând doar 1/4 din diureza totală.

(2) Mecanisme

Clinostatismul, acidoza și hipervagotonia nocturne cresc fluxul plasmatic și filtrarea glomerulară, fenomene mai intense la bolnavii cu retenție hidrosalină (insuficiență cardiacă dreaptă, ciroză hepatică decompensată vascular) sau în insuficiența renală cronică compensată.

f. Opsiuria

(1) Definiție

Opsiuria definește eliminarea întârziată a urinei în raport cu momentul ingestiei hidrice. La un subiect normal, întreaga cantitate de lichide ingerate se elimină după aproximativ 4 ore de la ingestie.

(2) Cauza este extrarenală, fiind reprezentată de tulburările absorbției, transportului și controlului hormonal al circuitului apei în organism. Opsiuria apare în ciroza hepatică cu hipertensiune portală, tulburări ale secreției sau inactivării aldosteronului, hormonului antidiuretic, estrogenilor etc.).

Tulburările de micțiune

a. Micțiunea normală

Este spontană, nedureroasă, completă, diurnă, voluntară, conștientă, cu o frecvență de 3-4 ori pe zi. Tulburările de micțiune sunt polachiuria, micțiunea rară, disuria, micțiunea dureroasă, retenția de urină, incontinența de urină și micțiunea imperioasă.

b. Polachiuria

(1) Caracteristici

Se caracterizează prin creșterea frecvenței micțiunilor; când este corelată cu creșterea volumului de urină este numită polachiurie prin poliurie.

(2) Tipuri

Poate fi tranzitorie, ca în cazul ingestiei crescute de lichide și în sindroamele hidropigene tratate cu diuretice sau permanentă, în diabetul insipid, în diabetul zaharat, în insuficiența renală cronică. După perioada în care are intensitate maximă, este diurnă sau nocturnă: polachiuria din a doua jumătate a nopții la un vârstnic este sugestivă pentru adenomul de prostată; polachiuria nocturnă, indiferent de vârstă, este un posibil simptom al tuberculozei genitourinare. Polachiuria diurnă poate sugera litiaza vezicală sau prolapsul uterin.

(3) *Corelații clinice*

Polachiuria este regulă în leziunile vezicii urinare: cistită acută, scleroză tuberculoasă, tumori, hipertrofie a musculaturii vezicale, calculi vezicali, compresie pelvină (chisturi ovariene, tumori uterine, sarcini etc.), distensie vezicală secundară obstacolelor subvezicale (adenom de prostată, disectazie de col) care au produs retenție cronică incompletă de urină cu rezidu vezical;

- glomerulopatiile nu evoluează cu polachiurie;
- nefropatiile interstițiale bacteriene au, de regulă polachiurie, deoarece infecția debutează vezical, având evoluție ascendentă;
- polachiuria din disectazia de col vezical este voluntară, deoarece bolnavul observă că urinează cu mai puțină dificultate, dacă își evacuează vezica înainte de apariția senzației de micțiune.

c. Micțiunea rară

(1) Definiție

Semnifică reducerea numărului de micțiuni la 1-2/24 ore.

(2) Cauze

Este întâlnită în afecțiuni renale grave (exemplu: insuficiență renală acută, glomerulonefrită acută) care produc oligurie, dar și în sindroamele nevrotice. Alteori, diureza este normală, micțiunea rară datorându-se creșterii capacității vezicale (megavezică congenitală sau neurologică, diverticuli vezicali).

d. Disuria

(1) Caracteristici clinice:

- dificultate la începerea, la desfășurarea sau la terminarea actului micțional (disurie inițială, terminală sau totală), bolnavul căutând o poziție avantajoasă pentru a-și ușura actul micțiunii (prin poziție aplecată în față, apăsare pe abdomen etc.); disuria inițială este caracteristică tumorilor prostatice; disuria terminală o întâlnim în cistite, în calculi vezicali, în cervicotrigonite; disuria completă apare în leziuni medulare (tabes, leuconevraxită, mielită, traumatisme), în uretrita acută, în polipoza uretrală, în uretrotrigonită; disuria postmicțională o întâlnim în pericistită;
- micțiune dificilă, cu jet întrerupt, filiform, spiralat, picătură cu picătură („bolnavul urinează pe bombeu");
- întârzierea actului micțional, cu micțiune lentă, în mai mulți timpi, adesea întreruptă și reluată după schimbarea poziției bolnavului;
- când micțiunea grea e însoțită de dureri lombare uni sau bilaterale, suspectăm prezența refluxului vezicoureteral.

(2) Cauzele disuriei sunt strâns legate de afecțiunile vezicale și postvezicale care slăbesc contracția detrusorului, disectaziază colul vezical, modifică calibrul uretrei: tumori, calculi, leziuni medulare, stricturi uretrale, adenom sau cancer de prostată. Este mai frecventă la bărbați. La sexul feminin, pe lângă afecțiunile vezicale, o mai întâlnim în anexite pseudotumorale, în parametrite, în fibromul istmului uterin, în tulburări de statică genitală, în sindromul „hematurie-lombalgie" (întâlnit la femeile care iau contraceptive).

(3) Evoluție

Disuria este compensată prin hipertrofia detrusorului; ulterior, se instalează reziduul vezical, disuria devenind decompensată, deseori, asociind dureri lombare ca urmare a refluxului vezicoureteral. Obstacolele subvezicale reprezintă cea mai frecventă cauză a disuriei; epuizarea detrusorului va duce la imposibilitatea de a urina, deci la retenția de urină.

e. Micțiunea dureroasă

Micțiunea însoțită de usturimi sau de durere netă poate fi produsă de aceleași afecțiuni care sunt însoțite de disurie. Iradierea durerii poate furniza date suplimentare asupra cauzei durerii: de-a lungul uretrei și spre gland în afecțiunile vezicale, spre perineu în afecțiuni ale uretrei posterioare și ale prostatei.

f. Retenția de urină

(1) Definiție

Se definește ca o incapacitate a vezicii urinare de a-și goli conținutul.

(2) Clasificare

Poate fi completă sau incompletă, cu instalare acută sau cronică.

(a) Retenția incompletă de urină este caracterizată de reziduul vezical, respectiv cantitatea de urină care rămâne în vezică la sfârșitul micțiunii. În faza inițială, când reziduul vezical nu depășește capacitatea normală a vezicii urinare (250-400 ml) vorbim despre retenție de urină fără distensie vezicală; când este depășită capacitatea fiziologică a vezicii urinare, vorbim despre retenție de urină cu distensie vezicală. Mărimea reziduului vezical poate fi determinată prin sondaj vezical sau – mai puțin periculos pentru bolnav – prin cistografie postmicțională ori ecografie. Datorită stazei urinare, infecția este regulă, bolnavul prezentând febră, frisoane, polachiurie, disurie, urini tulburi. Micțiunea poate fi incompletă în afecțiuni uretrale (stricturi, calculi, corpi străini), în afecțiuni vezicale (hipertrofie de col vezical, calculi, tumori, inflamații), în afecțiuni neurologice medulolombare sau periferice (vezica neurologică), în afecțiuni ale prostatei (adenom, cancer, prostatită), în

afecțiuni extraurinare (graviditate, tumori uterine, comă, meningite etc.). Micțiunea poate fi incompletă și voluntar când, datorită durerilor de la sfârșitul micțiunii, bolnavul reține în vezică o cantitate de urină, așa cum se poate întâmpla în cistita acută sau în prostatită. Forma acută a retenției incomplete este întâlnită în practică mult mai rar (corpi străini intravezicouretrali, inflamații grave ale căilor urinare) în comparație cu cea cronică.

(b) Retenția completă de urină sau micțiunea imposibilă se poate instala acut sau cronic.

Retenția urinară completă acută se instalează brusc, la o persoană care nu a mai prezentat simptomatologie urinară. Bolnavul prezintă tenesme vezicale care se intensifică progresiv. Clinic, se constată prezența globului vezical ca o formațiune care bombează în hipogastru; la percuție delimităm matitate hipogastrică cu convexitatea superioară; la palpare se evidențiază o formațiune tumorală dureroasă, elastică, cu dimensiuni variabile (uneori, depășește ombilicul). Sondajul vezical – efectuat cu debit redus, pentru a preveni o hemoragie *ex vacuo* – extrage cantități mari de urină, care pot depăși 2.000 ml. Extragerea unei cantități sub capacitatea fiziologică a vezicii sugerează oligoanuria, diminuarea dimensiunilor vezicii urinare, cauze neurologice sau psihiatrice. Dacă nu se efectuează sondaj vezical, se instalează micțiunea prin supraplin, distensia progresivă a vezicii urinare forțând deschiderea sfincterului. Ruperea vezicii este excepțională.

Retenția urinară completă cronică apare, de obicei, ca urmare a agravării bolii de fond care a produs retenție urinară incompletă. Tenesmele vezicale sunt continue, micțiunile fiind absente sau ineficiente, făcându-se prin prea plin, adică prin pierderea involuntară a picăturilor de urină. Peretele vezicii își hipertrofiază/hiperplaziază fibrele musculare, iar refluxul vezicoureteral este responsabil de apariția unor episoade de infecție urinară severă sau/și de evoluția spre pielonefrită cronică. La examenul obiectiv se pune în evidență globul vezical, iar prin sondaj se obțin cantități mari de urină.

g. Incontinența de urină

(1) Definiție

Traduce pierderea funcției de rezervor a vezicii urinare, urina scurgându-se din vezică total sau parțial, conștient sau inconștient.

(2) Forme

Sunt descrise două forme de incontinență urinară: falsă și adevărată.

Incontinența urinară adevărată – vezica este goală continuu, urina pierzându-se, cel mai des, inconștient, pe măsură ce apare în vezică; sondajul vezical este negativ; cauza cea mai frecventă este paralizia sfincterului vezical, secundară afecțiunilor medulare ce interesează segmentul S3-S5 sau coada de cal.

Incontinența urinară falsă – în care vezica mai conține urină postmicțional, fiind prezentă la bolnavii cu retenție de urină care micționează prin „prea plin"; sondajul vezical extrage o cantitate importantă de urină.

Enurezisul traduce pierderea involuntară și inconștientă de urină. Este întâlnit la copii cu spina bifidă, în caz de maturizare incompletă a sistemului de control sfincterian, în caz de slăbire a planșeului perineal sau sfincterian uretrovezical (în timpul sarcinii, la multipare, după intervenții pe prostată etc.), când se manifestă mai ales ca incontinență de efort.

h. Micțiunea imperioasă

Se manifestă prin nevoia stringentă de a urina imediat ce a apărut senzația de micțiune. Uneori, se manifestă ca tenesme vezicale, acestea putând fi definite ca micțiuni imperioase ineficiente și dureroase. O întâlnim în cistite, în afecțiuni ale uretrei posterioare, în malformații pelviene etc., condiții însoțite de creșterea sensibilității colului vezical, de slăbirea aparatului sfincterian și a musculaturii perineale.

Edemul renal

Este alb, moale, pufos, temperatură locală normală, lasă ușor godeu; apare inițial la pleoape, matinal, putând evolua rapid până la anasarcă. Rezultă dintr-o retenție de apă și sare în spațiul interstițial, secundară alterării de cauză renală a unor mecanisme generale implicate în reglarea echilibrului hidroelectrolitic. (vezi și Cap. 2)

Hematuria

a. Definiție, generalități

Hematuria reprezintă eliminarea prin micțiune a urinei ce conține sânge provenit din aparatul urinar situat deasupra uretrei anterioare; sângerarea din uretra anterioară poartă numele de uretroragie. În mod normal, prin filtrul renal trece un număr foarte mic de hematii (o hematie/mm^3 sau < 1.000 hematii/cm^3/min.); pentru valori ale hematuriei cuprinse între 1.000 hematii/cm^3/min. și 1.000.000 hematii/cm^3/min., hematuria se evidențiază doar la microscop, în timp ce la peste 1.000.000 hematii/cm^3/min. (pierdere peste 18 ml sânge/litru de urină), hematuria devine macroscopică. Și alte substanțe eliminate prin rinichi pot modifica aspectul normal al urinei, realizând nu-

anțe mai mult sau mai puțin apropiate hematuriei macroscopice:

– urocromi – în urinele cu densitate crescută;
– urobilină – suferințe hepatocelulare;
– bilirubină directă – icter mecanic;
– urați – culoarea se normalizează prin încălzire;
– medicamente – aminofenazonă, rifampicină, urovalidin, santonină;
– alimente – sfeclă roșie;
– hemoglobină – culoare „vin de Porto" în hemoglobinuria paroxistică, transfuzii cu sânge incompatibil, hemoliză de etiologie diversă;
– mioglobină – sindrom de strivire;
– porfirine – aspect de „vin de Burgundia".

b. Clasificarea cauzelor hematuriei

Hematuria poate avea cauză renourinară sau generală.

(1) Hematuria renourinară poate avea sediu:

– renal: glomerulonefrite acute, glomerulonefrite cronice acutizate, boala Berger, boli vasculorenale, tuberculoză, tumoră, litiază, nefrocalcinoză, gută, oxaloză, rinichi polichistic, sindromul Alport, boala Fabry, nefropatii interstițiale, necroza papilară;
– pieloureteral: litiază, tumori, infecții, traumatisme;
– vezical: tumori, cistite acute și cronice (bilharzioza), litiază, diverticuli, corpi străini;
– uretroprostatic: uretrite, prostatite, adenom sau cancer prostatic, polipi uretrali, corpi străini.

(2) Hematuria de cauză generală se întâlnește în coagulopatii, trombocitopatii, leziuni glomerulare în cadrul unor vasculite sistemice. În drepanocitoză (hemoglobinopatia S) – afecțiune care dă 1/3 din hematuriile adultului negru – sediul hematuriei este medulara renală prin modificările falciforme ale hematiilor secundare hiperosmolarității din medulară. Administrarea prelungită și necontrolată a anticoagulantelor de tip cumarinic poate fi responsabilă de hematurie, mai ales la bolnavi cu leziuni renale preexistente; același lucru este valabil și pentru alte medicamente (exemple: cistita hemoragică indusă de ciclofosfamidă, sindromul lombalgie-hematurie indus de contraceptive).

c. Sediul și etiologia hematuriei

(1) Etiologia hematuriei poate fi sugerată de sedimentul urinar calitativ:

– hematii în exclusivitate – cauză parenchimatoasă, mai ales glomerulopatii;
– hematii și leucocite – cauză infecțioasă;
– hematii și cristale – litiaza renală.

(2) Sediul hematuriei macroscopice poate fi precizat prin proba celor 3 pahare, care constă în fracționarea voluntară a aceleiași micțiuni și recoltarea urinei în 3 pahare:

– pahar 1 – hematurie inițială – sediul subvezical (uretră, prostată);
– pahar 3 – hematurie terminală – cauză vezicală;
– pahar 1+2+3 – hematurie totală – cauză înaltă (rinichi, căi urinare superioare).

(3) O semnificație identică are sedimentul urinar cantitativ minutat (proba Addis) fracționat, util pentru elucidarea sediului unei hematurii microscopice. Uneori, este greu de precizat dacă sângele provine din căile urinare sau se datorează unor afecțiuni genitale; diferențierea se face prin sondaj vezical, după o toaletă intimă corectă.

(4) Evidențierea microscopică concomitentă a cilindrilor eritrocitari și/sau a hematiilor deformate pledează pentru etiologia parenchimatoasă a hematuriei. Prezența de cheaguri indică hematuria joasă, din căile urinare; cheaguri lungi, subțiri, adevărate mulaje ale ureterului, semnifică etiologia înaltă a hematuriei.

(5) Explorarea radiourografică și investigațiile urologice precizează sediul sângerării. Explorarea urografică este de evitat în plină hematurie, dat fiind efectul congestionant al substanțelor iodate; când hematuria e însoțită de colică, se adaugă posibilitatea unui examen sărac în elementele utile diagnosticului, deoarece, frecvent, aspectul este de rinichi mut urografic.

(6) Corelații clinice

Nu există hematurie idiopatică; precizarea cauzei impune deseori investigații complexe. Contextul clinic în care apare hematuria ne poate orienta asupra etiologiei:

– hematurie + durere colicativă = litiază renourinară;
– hematurie apărută după efort = litiază renală;
– hematurie spontană + scădere ponderală + alterarea stării generale = tumoare renală sau vezicală;
– hematurie + piurie + polachiurie + disurie = cistită;
– hematurie + piurie + polachiurie + Giordano pozitiv = cistopielită;
– hematurie + retenție de urină = adenom de prostată;
– hematurie + albuminurie + edem + HTA = glomerulonefrită acută;
– hematurie + rinichi mari, boselați = boală polichistică renală;
– hematurie + purpură sau echimoze = coagulopatii, trombopatii, leucemii;

– hematurie + durere colicativă + febră la un diabetic = necroză papilară;
– hematurie capricioasă, trenantă + piurie + pierdere ponderală = cancer vezical;
– hematurie trenantă + polachidisurie + pierdere ponderală = cancer de prostată;
– hematurie diurnă, calmată prin repaus = litiază vezicală.

Piuria

a. Definiție

Prin piurie se înțelege prezența de puroi în urină. Uneori, puroiul este evident macroscopic; alteori se evidențiază numai microscopic leucocite numeroase, grupate în grămezi; în ambele situații, urina se modifică, pierzându-și luciul și transparența. Normal, în sumarul de urină se găsesc 1-2 leucocite pe un câmp microscopic, la proba Stansfeld maximum 5 - 6 leucocite/mm^3, iar la proba Addis-Hamburger între 5.000 și 6.000 de leucocite/ml/minut. Aspectul de piurie este evident la o leucociturie > 100.000 leucocite/mm^3.

b. Piuria

Piuria trebuie diferențiată de alte modificări de culoare și de transparență ale urinei:
– urina tulbure care conține urați, fosfați sau carbonați se clarifică prin încălzire sau prin adaos de acizi;
– aspectul lăptos, opalescent, al urinei din chilurie (prezența de limfă în urină) dispare după adaos de eter;
– diferențierea de puroiul de origine uretrală sau provenit din organele genitale se face prin toaletă locală și prin examenul urinei obținute prin sondaj vezical.

c. Clasificarea cauzelor piuriei:

(1) cauze renale:
– parenchimatoase: TBC renală, litiază infectată, neoplasm, nefrite interstițiale;
– vezicale: cistită, diverticuli, malformații, litiază, neoplasm, tuberculoză;
– uretroprostatice: uretrită, prostatită.

(2) cauze extrarenale:
– abces perirenal-perirectal-apendicular etc., care se deschide în căile urinare.

d. Sediul piuriei (și leucocituriei)

Poate fi stabilit prin proba celor trei pahare și prin examen macro- sau microscopic.

e. Corelații clinice

Circumstanțele de apariție și manifestările asociate pot sugera etiologia piuriei:
– piurie + polachiurie + disurie = cistită acută;
– piurie + polachiurie + disurie + Giordano pozitiv = cistopielită acută;
– piurie + polachiurie + disurie + Giordano pozitiv + stare toxică + cilindrurie leucocitară = pielonefrită acută;
– piurie „sterilă" + hematurie + polachiurie nocturnă + pH urinar acid = tuberculoză reno-urinară;
– piurie (leucociturie) persistentă + proteinurie + densitate urinară scăzută = pielonefrită cronică;
– piurie masivă, brutală, fără tulburări urinare = deschidere de colecții în căile urinare;
– piurie persistentă + pH alcalin la un litiazic = infecție cu Proteus pe litiază fosfat-amoniaco-magneziană.

Pneumaturia

Semnifică prezența în urină a gazelor provenite din fistulizarea porțiunii terminale a intestinului în căile urinare sau din fermentarea glucozei în urină la bolnavii cu diabet zaharat.

Chiluria

a. Definiție

Semnifică prezența de limfă în urină. Uneori, este însoțită de proteinurie și de hipoproteinemie (datorită intensității proteinuriei), simulând un sindrom nefrotic.

b. Cauza cea mai frecventă este filarioza, afecțiune întâlnită în Africa, Asia, Polinezia. Obstrucția canalului toracic produsă de filarioză duce la refluxul chilului în trunchiurile limfatice lombare; comunicarea cu căile urinare se stabilește la nivelul bazinetului prin intermediul unor adevărate „varice" limfatice, dar și la nivelul piramidelor Malpighi prin formarea de fistule limfocaliceale. Chiluria mai apare în efracții ale căilor limfatice urinare produse de procesele neoplazice (limfangioame) ce invadează căile limfatice urinare.

Lipiduria

Urina normală nu conține lipide. În sindromul nefrotic, lipiduria poate depăși lg/24 ore; este vorba de esteri de colesterol pe care îi găsim fie în celulele epiteliale izolate din sedimentul urinar după centrifugare, fie în cilindrii epiteliali, luând aspectul caracteristic de cruce de Malta datorită birefringenței. Lipiduria se mai întâlnește în leucodistrofia metacromatică (sub formă de galactozilsulfatid) și în boala Fabry (glicolipide caracteristice).

Proteinuria

a. Fiziologie

Capilarele glomerulare sunt traversate de 180 - 200 litri plasmă/24h; în urina primară rămân 2 - 20 g proteine, din care minimum 95% sunt reabsorbite în TCP; în urina finală rămân sub 100 mg proteine/24 ore, din care 50% provin din plasmă, cealaltă jumătate fiind secretată tubular. La adultul sănătos proteinuria are valori normale sub 100 mg pe 24h. La adolescenţi, gravide se acceptă ca normal sub 250 mg pe 24 ore (< 0,04 mg/minut). Din proteinuria normală, „fiziologică", 75% este eliminată în clinostatism, iar 25% în ortostatism. Inversarea acestui raport şi exagerarea volumului caracterizează proteinuria ortostatică. Proteinuria fiziologică este caracterizată prin prezenţă de albumine neînsoţită de fracţiuni globulinice. De menţionat, creşterea cantitativă a proteinuriei în: febră, efort intens, perfuzii cu albumină, administrare de droguri presoare (AG II, norepinefrina).

b. Mecanisme

– proteine care traversează filtrul glomerular şi scapă reabsorbţiei tubulare;
– proteine tisulare renale – secretate tubular sau rezultat al leziunilor tubulare;
– proteine de tract urinar – secretate de vezică, uretră, glande accesorii sau care rezultă în urma unei inflamaţii.

c. Proteinuria fiziologică

(1) Analiza calitativă

Este formată din proteine cu origine glomerulară (50%) + proteine tisulare tubulare şi de tract urinar (50%). Proteine plasmatice
– albumină 5 - 25 mg
– Ig G 2 - 7 mg
– Ig A 0,4 - 3 mg
– Ig M 0,3mg
– Lanţ uşor λ 1,4 mg
– Lanţ uşor k 2,3 mg
– β_2 microglobulina 0,12 mg
– Alte P şi urme 20 mg

Total 40 mg = 50%

Proteine neplasmatice
– Tamm-Horsfall 40 mg
– altele – sub 1 mg

Total 40 mg = 50 %

(2) Proteina Tamm-Horsfall este sintetizată de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, fiind constituentul major al cilindrilor. Se depune prin răcire; valorile sale pot fi de 100 de ori mai mari în litiaza renourinară. Inflamaţia tractului urinar creşte cantitatea proteinuriei neplasmatice, iar exerciţiul fizic creşte proteinuria plasmatică. Orosomucoidul este cvasiidentic cu proteina Tamm-Horsfall, dar conţine mai mult acid sialic.

d. Clasificare clinică

Proteinuria poate fi intermitentă sau persistentă.

(1) Proteinuria intermitentă apare mai ales la copii, adolescenţi şi tineri în condiţii de ortostatism, hiperlordoză, efort prelungit, postprandial şi este produsă de perturbarea hemodinamicii renale.

(2) Proteinuria persistentă este caracteristică diferitelor nefropatii.

e. ***Fiziopatologic***, proteinuria este clasificată astfel:

(1) Glomerulară

(a) Structura MBG – reţeaua de anse a capilarelor glomerulare, grupată în 4 - 8 lobuli, este susţinută de mezangiu. Un glomerul are suprafaţa de filtrare de 0,13 nm^2, deci suprafaţa totală de filtrare este de 1,5 m^2. În calea trecerii proteinelor din sânge spre spaţiul urinar se interpun mai multe structuri care formează membrana bazală glomerulară. Endoteliul este acoperit de un strat polianionic (15 nm) care respinge sarcinile electronegative. Între celulele endoteliale se află pori (ferestre) cu diametrul de 70 nm acoperite cu un diafragm subţire, proteopolizaharidic, cu permeabilitate ridicată. Matricea glicoproteică este bogată în glicozaminoglicani, cu reziduuri de heparansulfat şi acid sialic încărcate electronegativ, ca o reţea electrostatică care blochează filtrarea moleculelor încărcate electronegativ. Sângele este supus unei presiuni de filtrare de 4 - 6 mm Hg. Prin pori nu trec celulele sanguine şi proteinele cu diametrul mai mare de 100 nm sau cele care sunt încărcate electronegativ.

Epiteliul provine din celulele parietale ale capsulei Bowman care se răsfrâng pe faţa externă, urinară a MBG ca ramificaţii primare (podocite), secundare, terţiare (pedicele) spre lamina rara externa. Între podocite rămâne o fantă de filtrare de 40 nm acoperită de o membrană cu un filament central (7nm) care se ramifică în ferigă, rămânând un por central de filtrare de 4 nm. Suprafaţa podocitelor este acoperită cu un strat electronegativ de glicocalix mult mai bogat în acid sialic (până la 60%) decât celulele endoteliale. Epiteliul parietal se continuă la polul vascular al glomerulului cu epiteliul visceral, iar la polul urinar cu epiteliul tubului proximal; are mai puţine organite ca epiteliul visceral. Poate prolifera sub stimularea unor substanţe ca fibrina, formând crescenturi care blochează spaţiul urinar.

Lamina rara interna are 20 - 40 nm, lamina densa 230 - 275 nm, lamina rara externa 20 - 40 nm; împreună cu endoteliul şi epiteliul, aceste structuri constituie MBG. Ele sunt formate din compuşi colagenici şi glicoproteine – fibronectină, laminină, entactină, amiloid P – din antigene glomerulare endogene (IgG, albumină denaturată, ADN) şi

exogene (virale, bacteriene, protozoare, proteine heterologe) implicate în formarea locală de complexe imune. Lamina densa nu are pori și nu se cunoaște modalitatea prin care proteinele traversează această structură fibrilară-filamentoasă.

(b) Mecanism – proteinuria se produce prin ultrafiltrare: presiunea hidrostatică va ultrafiltra proteinele în funcție de greutate (apa 18, uree 60, glucoza 180, inulina 5.500, mioglobina 17.000, hemoglobina 68.000, albumina 69.000). Proteinuria glomerulară se datorează tulburării de permselectivitate glomerulară și poate avea valori de la 0,2 g până la peste 20 g/24 ore. Proteinuria peste 3,5 g/zi/1,73m^2 este denumită proteinurie nefrotică; predomină albumina. Proteinuria sub 3,5 g este numită proteinurie nonnefrotică, fiind constituită din albumină și din globuline plasmatice. Proteinuria glomerulară este considerată selectivă, atunci când predomină eliminarea de albumină. Proteinuria glomerulară este etichetată ca neselectivă, când alături de albumine, sunt prezente majoritatea globulinelor plasmatice în proporții similare celor din ser (aspect de „ser diluat"); prezența ei indică o glomerulopatie proliferativă care va evolua clinic ca un sindrom nefrotic impur corticorezistent.

(c) Clasificarea clinică a proteinuriilor glomerulare

Proteinuria tranzitorie – apare în stări febrile, după efort mare, temperaturi extreme, insuficiență cardiacă congestivă, după convulsii; nu depășește 1 g/zi; dispare în câteva zile sau săptămâni; nu e însoțită de hipertensiune arterială sau de modificări ale sedimentului urinar, iar funcția urinară este normală; mecanismul este alterarea încărcăturii glomerulare și creșterea fracției de filtrare.

Proteinuria ortostatică – dispare după repaus, reapare după ortostatism prelungit; sediment urinar normal; maxim 2 g/zi (rar până la 10 g/zi). Mecanism: în ortostatism se produce scăderea FPR, a RFG și a FF la fel ca la normali; dacă se administrează vasodilatatoare în poziție ortostatică, proteinuria nu mai apare; este posibil ca ortostatismul, prin tulburări hemodinamice, să ducă la manifestarea unui defect al permselectivității peretelui capilar glomerular.

Microalbuminuria – este creșterea excreției normale a albuminei în prezența unei proteinurii totale > 150 mg/zi; poate fi tranzitorie sau permanentă; este marker în nefropatia diabetică la debut, când avem hiperglicemie și creșterea RFG, dar fără leziuni glomerulare și în HTA esențială care „se renalizează".

Proteinuria nonnefrotică – este cuprinsă între 150 mg și 3,5 g/zi; are drept cauze: alterarea permeabilității glomerulare; alterarea reabsorbției tubulare; supraproducție de proteine filtrate de un glomerul normal.

Proteinuria de rang nefrotic – mai mare de 3,5 g/zi; de obicei de origine glomerulară, majoritatea albumină; mărimea proteinuriei nu se corelează cu afectarea RFG în fazele inițiale ale bolii; când RFG scade sub 50 ml/min., proteinuria scade; când apare hipoalbuminemie severă (< 1,5 g/dl), scade și cantitatea de albumină filtrată; în excreția urinară de proteine pot apărea variații mari de la o zi la alta (de exemplu, de la 5 la 15 g/zi), care se pot datora eforturilor fizice, febrei, medicamentelor, și nu neapărat unei modificări în evoluția bolii de bază; bolile glomerulare pot coexista cu boli tubulointerstițiale sau cu proteinurii de supraproducție (exemplu: nefropatia de reflux se poate complica cu glomeruloscleroză; mielomul multiplu se poate complica cu amiloidoză).

Raportul dintre proteinele cu GM medie (transferina 88.000 daltoni) și proteinele cu GM mare (IgG) se folosește pentru clasificarea sindromului nefrotic.

- < 0,1 – proteinurie selectivă - indicator al reducerii izolate a încărcăturii glomerulare - asociat de obicei cu leziuni minime;
- > 0,2 - 0,5 – proteinurie neselectivă – indică dezvoltarea de pori mari în MBG, care permit trecerea de molecule cu GM mare.

(2) Tubulară

(a) Mecanism – se datorează reabsorbției neadecvate a proteinelor ce filtrează glomerular +/- secreției tubulare de proteine. Normal, ajung în urina tubulară până la 20 g proteine filtrate glomerular, care sunt reabsorbite tubular. Când scade reabsorbția proteinelor ce au traversat glomerulul, vom găsi în urină α_2-globulina, β-globulina și γ-globulina, lizozim, β_2-microglobulina; mecanismul de reabsorbție tubulară a proteinelor este lezat în nefropatiile tubulointerstițiale. În cazul hipersecreției tubulare vom găsi în urină IgM și IgA, tulburarea fiind întâlnită în nefropatiile tubulointerstițiale.

(b) Cauzele proteinuriei tubulare:
- toxică endogenă – lanțuri ușoare ce lezează tubii, lizozimurie, orosomucoid (cancer bronhopulmonar);
- toxică exogenă – Hg, Pb, Cd, tetraciclină veche, infuzie de arginină sau lizină;
- nefropatii tubulointerstițiale ce lezează predominant TCP – lupus eritematos sistemic, nefropatia tubulointerstițială acută de sensibilizare, uropatie obstructivă, nefropatiile tubulointerstițiale cronice, sindrom Fanconi.

Valorile proteinuriei tubulare sunt de 0,2 - 2 g/24 ore. Sunt proteine cu greutate mică (ex. β_2-microglobulina – care migrează alfa sau beta; albumină > 15%). Prezența de β_2-microglobulină în urină este utilă diagnosticului precoce al insuficienței renale cronice secundare nefropatiei toxice cu metale grele sau nefropatiei endemice.

(3) *Proteinuria de flux (de încărcare, supraproducție, supradebit)* – denumește hiperproteinemiile cu proteine variate și/sau modificate care traversează ușor capilarele glomerulare; în acest caz, proteinuria – per se – nu este un indicator de boală renală.

Exemple:
– perfuzii cu albumină;
– mielom multiplu (proteina termosolubilă Bence Jones se caracterizează prin formarea unui precipitat când urina este încălzită la 50-60°C; precipitatul dispare total sau parțial, când temperatura se apropie de punctul de fierbere și reapare la răcire; proteina Bence Jones coagulează, dacă se adaugă urinei o soluție de acid clorhidric 12%; mai este întâlnită în amiloidoză, macroglobulinemie, leucemie limfatică cronică, metastaze osoase; este un derivat dimer cu G=46.000 a lanțurilor kappa sau lambda, mai rar monomeri cu G=23.000, trimer, tetramer);
– leucemia mielomonocitară (lizozimurie crescută);
– boala Franklin (fragmente Fc);
– distrugeri tisulare, hemoliză (hemoglobinurie, mioglobinurie).

Valorile proteinuriei depășesc 0,2 g/24 ore, ajungând până la zeci de grame. Chiar dacă proteinuria depășește valoarea „nefrotică", nu e însoțită de edeme și de celelalte modificări paraclinice ale sindromului nefrotic.

(4) Proteinuria tisulară – este întâlnită în leziuni de tip inflamator sau în neoplazii ale tractului urinar. Valorile proteinuriei tisulare nu depășesc 0,5 g/24 ore.

(5) Alte proteinurii – orice efracție limfatică, arterială sau venoasă în căile urinare aduce proteine în concentrație egală cu cea din sânge sau limfă.

(6) Concluzii

Sediul proteinuriei poate fi prerenal (prin filtru renal integru se elimină sub 100 mg proteine normale sau cantități mari dacă există proteine patologice în sânge), renal (prin creșterea permeabilității glomerulare +/- tulburări de reabsorbție tubulară +/- hipersecreție tubulară) sau postrenal (în infecții și tumori ale tractului urinar). Sediul proteinuriei poate fi precizat prin coroborarea celorlalte elemente clinice și paraclinice care o însoțesc. Exemplu: când se asociază cu hematurie, sunt două posibilități:
– proteinurie la fel de intensă ca hematuria – glomerulopatie;
– hematiile sunt dismorfice (dismorfismul eritrocitar are aceeași semnificație ca și cilindruria eritrocitară) – proteinurie glomerulară. Dacă hematiile nu sunt dismorfice, proteinuria este de tract urinar.

f. Clasificarea cantitativă

Proteinuria poate fi minimă, mijlocie, mare sau masivă, caracter ce poate orienta asupra etiologiei:
– proteinuria minimă (discretă) nu depășește 0,5 g/24 ore și se întâlnește în nefropatiile interstițiale, în nefroscleroza hipertensivă, în nefropatii tubulare, în afecțiuni postrenale, în toate nefropatiile ajunse în insuficiență renală cronică severă;
– proteinuria mijlocie are valori între 0,5 și 3 g/24 ore (1-2 mg/min.) și este întâlnită în glomerulopatii acute sau cronice, primare sau secundare;
– proteinuria masivă, depășind 4-5 g/24 ore (record de 72 g/24 ore) este caracteristică glomerulopatiilor care evoluează cu sindrom nefrotic, dar se poate întâlni și în mielom multiplu ori filarioză.

Examenul fizic al aparatului urinar

A. Inspecția

Inspecția generală

Poziția bolnavului renal este activă, cu excepția cazurilor de:
– colică renală – când este agitat, în căutarea unei poziții antalgice;
– comă uremică – când bolnavul este imobilizat la pat, cu respirație acidotică, uneori prezintă convulsii;
– nefropatie diabetică severă cu cecitate – imobilizare la pat.

Faciesul este buhăit, cu edeme palpebrale în glomerulopatiile acute și în cele care evoluează cu proteinurie nefrotică. Privirea este fixă la cei cu retinopatie diabetică sau hipertensivă severă.

Tegumentele sunt palide – paliditatea sclerelor este și mai evidentă – și această paloare este mai evidentă la glomerulopați, iar în insuficiența renală cronică se accentuează paralel cu creșterea nivelului creatininemiei. Tot în insuficiența renală cronică – mai ales în nefropatiile interstițiale – tegumentele au un aspect pământiu, pseudoaddisonian, prin acumularea de urocromi. Uneori, edemul care poate evolua până la anasarcă – este semnul clinic major. Conjunctivele injectate, pruritul generalizat și rebel la tratament apar, ca urmare a tulburărilor metabolismului calcic. La

(3) Proteinuria de flux (de încărcare, supraproducţie, supradebit) – denumeşte hiperproteinemiile cu proteine variate şi/sau modificate care traversează uşor capilarele glomerulare; în acest caz, proteinuria – per se – nu este un indicator de boală renală.

Exemple:
– perfuzii cu albumină;
– mielom multiplu (proteina termosolubilă Bence Jones se caracterizează prin formarea unui precipitat când urina este încălzită la 50-60°C; precipitatul dispare total sau parţial, când temperatura se apropie de punctul de fierbere şi reapare la răcire; proteina Bence Jones coagulează, dacă se adaugă urinei o soluţie de acid clorhidric 12%; mai este întâlnită în amiloidoză, macroglobulinemie, leucemie limfatică cronică, metastaze osoase; este un derivat dimer cu G=46.000 a lanţurilor kappa sau lambda, mai rar monomeri cu G=23.000, trimer, tetramer);
– leucemia mielomonocitară (lizozimurie crescută);
– boala Franklin (fragmente Fc);
– distrugeri tisulare, hemoliză (hemoglobinurie, mioglobinurie).

Valorile proteinuriei depăşesc 0,2 g/24 ore, ajungând până la zeci de grame. Chiar dacă proteinuria depăşeşte valoarea „nefrotică", nu e însoţită de edeme şi de celelalte modificări paraclinice ale sindromului nefrotic.

(4) Proteinuria tisulară – este întâlnită în leziuni de tip inflamator sau în neoplazii ale tractului urinar. Valorile proteinuriei tisulare nu depăşesc 0,5 g/24 ore.

(5) Alte proteinurii – orice efracţie limfatică, arterială sau venoasă în căile urinare aduce proteine în concentraţie egală cu cea din sânge sau limfă.

(6) Concluzii

Sediul proteinuriei poate fi prerenal (prin filtru renal integru se elimină sub 100 mg proteine normale sau cantităţi mari dacă există proteine patologice în sânge), renal (prin creşterea permeabilităţii glomerulare +/- tulburări de reabsorbţie tubulară +/- hipersecreţie tubulară) sau postrenal (în infecţii şi tumori ale tractului urinar). Sediul proteinuriei poate fi precizat prin coroborarea celorlalte elemente clinice şi paraclinice care o însoţesc. Exemplu: când se asociază cu hematurie, sunt două posibilităţi:
– proteinurie la fel de intensă ca hematuria – glomerulopatie;
– hematiile sunt dismorfice (dismorfismul eritrocitar are aceeaşi semnificaţie ca şi cilindruria eritrocitară) – proteinurie glomerulară. Dacă hematiile nu sunt dismorfice, proteinuria este de tract urinar.

f. Clasificarea cantitativă

Proteinuria poate fi minimă, mijlocie, mare sau masivă, caracter ce poate orienta asupra etiologiei:
– proteinuria minimă (discretă) nu depăşeşte 0,5 g/24 ore şi se întâlneşte în nefropatiile interstiţiale, în nefroscleroza hipertensivă, în nefropatii tubulare, în afecţiuni postrenale, în toate nefropatiile ajunse în insuficienţă renală cronică severă;
– proteinuria mijlocie are valori între 0,5 şi 3 g/24 ore (1-2 mg/min.) şi este întâlnită în glomerulopatii acute sau cronice, primare sau secundare;
– proteinuria masivă, depăşind 4-5 g/24 ore (record de 72 g/24 ore) este caracteristică glomerulopatiilor care evoluează cu sindrom nefrotic, dar se poate întâlni şi în mielom multiplu ori filarioză.

Examenul fizic al aparatului urinar

A. Inspecţia

Inspecţia generală

Poziţia bolnavului renal este activă, cu excepţia cazurilor de:
– colică renală – când este agitat, în căutarea unei poziţii antalgice;
– comă uremică – când bolnavul este imobilizat la pat, cu respiraţie acidotică, uneori prezintă convulsii;
– nefropatie diabetică severă cu cecitate – imobilizare la pat.

Faciesul este buhăit, cu edeme palpebrale în glomerulopatiile acute şi în cele care evoluează cu proteinurie nefrotică. Privirea este fixă la cei cu retinopatie diabetică sau hipertensivă severă.

Tegumentele sunt palide – paliditatea sclerelor este şi mai evidentă – şi această paloare este mai evidentă la glomerulopaţi, iar în insuficienţa renală cronică se accentuează paralel cu creşterea nivelului creatininemiei. Tot în insuficienţa renală cronică – mai ales în nefropatiile interstiţiale – tegumentele au un aspect pământiu, pseudoaddisonian, prin acumularea de urocromi. Uneori, edemul care poate evolua până la anasarcă – este semnul clinic major. Conjunctivele injectate, pruritul generalizat şi rebel la tratament apar, ca urmare a tulburărilor metabolismului calcic. La

dializații cronici se pot observa căile de abord vascular: fistula arteriovenoasă Cimino-Brescia sau șuntul Scribner-Quinton (foarte rar utilizat în prezent).

Inspecția abdomenului, regiunii lombare și organelor genitale

Examenul regiunii lombare descoperă uneori deformarea cu caracter inflamator produsă de un flegmon perinefretic. Nefromegalia – din tumori, boală polichistică renală – este evidentă pe flancuri ca o bombare uni – sau bilaterală. Inspecția hipogastrului permite să se constate, mai ales la subponderali, deasupra pubisului și pe linia mediană, globul vezical, care uneori urcă până la ombilic. Acest aspect este revelator pentru retenția de urină. Meatul urinar poate fi acoperit de o secreție patologică, cum se întâmplă în uretrita gonococică. Prepuțul este și el adesea sediul unor leziuni: fimoza – strâmtorarea orificiului prepuțial, poate fi congenitală sau dobândită; parafimoza – strâmtorarea glandului printr-o inflamație la nivelul prepuțului. Examenul perineului poate evidenția fistule sau abcese; examinarea scrotului în ortostatism permite decelarea eventualelor tumori ale testiculului sau a unui varicocel care poate fi simptomatic, sugestiv pentru o tumoră renală.

Palparea

Metode de palpare a rinichilor

Rinichii nu se palpează. Este considerată normală palparea polului inferior al rinichiului drept la indivizii subponderali și/sau longilini. Sunt folosite trei metode de palpare a rinichiului:

- metoda Guyon (prin balotaj): bolnavul în decubit dorsal; o mână este plasată în regiunea lombară, cu vârful degetelor în unghiul costovertebral, iar cealaltă mână pe peretele abdominal, în hipocondrul respectiv; mâna din regiunea lombară caută să apropie cât mai mult rinichiul de mâna plasată pe peretele abdominal (mâna care palpează), recomandându-i-se bolnavului să respire adânc; la sfârșitul expirului mâna aflată în lombă împinge brusc și repetat rinichiul spre mâna așezată pe abdomen; această manevră – de balotaj – evidențiază contactul lombar al unei posibile formațiuni tumorale, semn caracteristic pentru originea sa renală; este obligatoriu ca această manevră să fie efectuată și în ortostatism.
- metoda Israel: aceeași manevră ca mai sus, dar bolnavul va fi în decubit lateral opus rinichiului pe care îl palpăm, cu coapsele flectate pe bazin;
- metoda Glenard (monomanuală), folosită uneori la subponderali: policele reprezintă „mâna abdominală", iar celelalte patru degete formează „mâna lombară"; bolnavul va fi în decubit dorsal, cu coapsele flectate pe bazin.

O formațiune palpată printr-unul din cele trei procedee poate fi rinichiul dacă:

- coboară în inspir profund;
- este sonoră la percuție (prin interpoziția colonului);
- are contact lombar;
- are consistență elastică, suprafață netedă și regulată, nedureroasă;
- nu prezintă o mobilitate apreciabilă prin palpare.

Ptoza renală

Mobilitatea rinichiului devine evidentă în ptoza renală:

- palparea polului inferior reprezintă ptoza renală gr.I;
- palparea întregului rinichi este caracteristică ptozei gr. II;
- când polul inferior al rinichiului depășește creasta iliacă, vorbim despre ptoza renală gr. III (aceasta include și rinichiul „vagabond").

Cauzele nefromegaliei

a. Bilaterale

- boala polichistică renală – nefromegalie multiboselată;
- hidronefroza (dilatația aparatului pielocaliceal; poate fi și unilaterală) – nefromegalie adesea asimetrică;
- pionefroza (dilatația cu conținut purulent a aparatului pielocaliceal) – ca la hidronefroză, la care se adaugă reacția inflamatoare perirenală.

b. Unilaterale

- neoplasmul renal – nefromegalie dură, cu margini neregulate;
- chistul solitar al rinichiului – localizat la un pol al rinichiului, fără deformarea restului rinichiului;
- hipertrofia compensatorie – nefromegalie netedă, mobilă.

Palparea hipogastrului

Poate evidenția un glob vezical ca o masă elastică sub tensiune variabilă, foarte sensibilă, cu contururi regulate, rotunde, cu convexitate superioară.

La bărbat este obligatorie explorarea prostatei, iar la femei tușeul vaginal, eventual combinat cu palparea hipogastrică.

Palparea punctelor dureroase

a. Puncte posterioare

(1) Punctul costovertebral, situat la nivelul unghiului format de coasta a XII-a cu coloana vertebrală. Corespunde rinichiului, bazinetului și extremității superioare a ureterului.

(2) Punctul costolombar – se află în vârful unghiului format de coasta a XII-a cu mușchii masei lombare.

b. Puncte anterioare

(1) Punctul subcostal, ce corespunde extremității anterioare a coastei a X-a.

(2) Punctul paraombilical – situat la intersecția unei linii orizontale care trece prin ombilic cu linia verticală care trece prin punctul Mc Burney.

(3) Punctul ureteral inferior – se localizează prin tușeul rectal sau vaginal.

Percuția

Rareori, în nefromegaliile importante, se poate decela o nefromegalie importantă care pornește din lombă și ajunge până în hipocondrul drept sau stâng. Percuția hipogastrului este utilă pentru evidențierea globului vezical ca o matitate mediană cu convexitatea superioară. Percuția descendentă cu marginea cubitală a mâinii, la nivelul regiunii inferioare a toracelui posterior și în regiunea lombară (manevra Giordano) este dureroasă în afecțiunile inflamatorii ale bazinetului și cele perinefretice.

Auscultația

În stenoza de arteră renală, la auscultația regiunii lombare sau a abdomenului, la nivelul regiunii inferioare a rebordului costal, se pot descoperi sufluri patologice.

Urina normală și patologică

Prin examenul urinei se urmăresc:

- caractere fizice: volum, densitate, transparență, reacție, miros, culoare;
- structură chimică: se identifică calitativ și cantitativ substanțele eliminate normal în urina definitivă; prezența de substanțe străine, identificate de asemenea calitativ și cantitativ;
- structura citologică (sedimentul celular).

Examenul urinar se completează, când este cazul, prin examinarea calculilor urinari.

A. Examenul fizic al urinei

Volumul urinar

Diureza/24 ore are valori normale cuprinse între 800 și 2.000 ml (0,5 - 1,5 ml/min.; circa 20 ml/kg); diureza minimă necesară epurării cataboliților zilnice de către un rinichi normal este de 500 ml/zi. Raportul normal între diureza nocturnă și cea diurnă este 4/1- 2/1.

Densitatea

Valorile densității urinare sunt dependente, la un rinichi integru morfofuncțional, de aportul hidric, de conținutul în sodiu al alimentației, de pierderile de lichide prin transpirație și scaun, de aportul de proteine etc.

Valori normale: 1.001-1.040; măsurarea densității se face cu urodensimetrul etalonat la 15°C. Corecțiile valorilor densității urinare se fac astfel:

- pentru fiecare 3°C în plus față de temperatura de etalonare, se adaugă la densitatea citită 0,001;
- se scade 0,001 pentru fiecare 2 g proteine;
- pentru fiecare 2,5 g de glucoză se scade 0,001.

Stimulii care determină intervenția rinichiului în reglarea echilibrului hidroelectrolitic sunt reprezentați de modificările osmolarității sanguine, în care masa particulelor dizolvate nu are nici un rol: o particulă mică cum este sodiul are o intervenție egală cu o particulă mare de proteină. Din această cauză, determinarea osmolarității urinei reflectă mai fidel funcția de concentrare a rinichiului. Între densitate și osmolaritate există o corelație destul de bună (exemplu: unei osmolarități urinare de 1.200 mOsm îi corespunde o densitate de 1.025). Densitatea urinară scade după aport excesiv de lichide și crește la limitarea aportului de lichide, după ingerarea de alimente uscate sau/și excesiv sărate, din cauza unor pierderi excesive de lichide pe căi extrarenale (transpirație abundentă, febră, polipnee, diaree, vărsături, în plăgi operatorii sau suprafețe întinse de arsură). Regula este ca, la un rinichi normal, scăderea diurezei să evolueze cu creșterea densității. Reducerea valorilor densității

urinare este observată în afecțiunile tubulare (afecțiunile interstițiale evoluează de asemenea, cu densitate joasă prin leziunile tubulare secundare) și în fazele avansate ale insuficienței renale cronice, indiferent de afecțiunea de fond, mecanismul fiind reducerea numărului de nefroni funcționali activi.

Creșteri ale valorilor densității urinare peste 1.040 se întâlnesc în cazul proteinuriei și în cel al glucozuriei masive, după eliminarea substanțelor de contrast folosite pentru urografie, în cazul administrării de dextran și în cazul determinării densității unei urini care a fost conservată în frigider. Valorile densității de peste 1.010 sunt definite ca hiperstenurie; valoarea de 1.010, egală cu a plasmei, este numită izostenurie, iar valorile sub 1.010 sunt numite subizostenurie. Valorile nu depășesc 1.001-1.003 în diabetul insipid.

Transparența

Urina proaspăt emisă este clară și transparentă; își modifică transparența prin precipitarea sărurilor pe care le conține: fosfați, urați, oxalați, carbonați etc., prin multiplicare microbiană sau prin prezență de hematii, leucocite. Urinele tulburi care se clarifică la cald sunt hiperconcentrate în urați de Na și NH_4, substanțe insolubile la rece. Adăugând acid acetic, se dizolvă oxalații de calciu; acidul acetic dizolvă și carbonații de calciu cu degajare de CO_2. Acizii puternici dizolvă fosfații amoniaco-magnezieni și fosfații de calciu; sulfatul de calciu este insolubil în acizi. Piuria capătă un aspect gelatinos în prezența NaOH 10%.

Reacția

Valori normale – pH= 4,6-8. Alimentația echilibrată dă valori ale pH-ului în jurul cifrei 6; o alimentație bogată în vegetale modifică pH-ul urinei spre alcalin, iar regimurile hiperproteice acidifică urina. Aciditatea urinei provine din sărurile acide (fosfați acizi, acid uric și urați), din acizi care se găsesc disociați în urină precum și din acizi organici. O parte din aciditatea urinei este parțial redusă prin secreția de amoniac a celulelor tubulare renale. Determinarea se face cu pH-metru sau colorimetric. Aciditatea urinei este crescută în stările de acidoză metabolică (exemplu: coma diabetică); reacția alcalină se observă după vărsături acide abundente, în infecțiile căilor urinare cu germeni ureazosecretori.

Importanța pH-ului urinar este evidentă în următoarele situații:

- litiaza urinară: litiaza urică se produce în urini acide; menținerea unui pH alcalin este un mijloc terapeutic important; litiaza fosfat-amoniaco-magneziană se produce în urină alcalină (pH-ul alcalin fiind realizat, de regulă, de infecția cu Proteus), dar acidifierea urinei este ineficientă terapeutic;
- tratamentul cu antibiotice este bactericid în funcție de pH-ul urinei și de antibioticul folosit; de ex. streptomicina, kanamicina sunt mai eficiente în terapia unei infecții urinare care evoluează cu urină alcalină (alcalinitate pe care o putem realiza prin administrare de bicarbonat de sodiu);
- în cursul intoxicației cu salicilați este obligatorie menținerea unui pH urinar alcalin pentru controlul intoxicației;
- în cazul suspiciunii unei necroze tubulare acute, pH-ul urinar acid exclude acest diagnostic.

De menționat:

- urina alcalină distruge cilindrii și hematiile, dacă este conservată la temperatura camerei;
- alcalinitatea postprandială a urinei este obișnuită datorită secreției gastrice de HCl;
- în timpul somnului, urina devine intens acidă datorită hipercapniei.

Mirosul

Mirosul caracteristic al urinei proaspete este datorat acizilor volatili. Urinele infectate au un miros amoniacal, neplăcut, uneori fetid, iar în diabet și în inaniție un miros caracteristic de mere putrede (corpi cetonici). Urina mai capătă un miros neplăcut după ingestia de sparanghel, hrean, usturoi (datorită fermentării mercaptanilor). Urina conservată are un miros amoniacal caracteristic datorat activității bacteriene de descompunere a ureei.

Culoarea

Urina normală are o culoare galbenă, datorită prezenței pigmenților fiziologici:

- de proveniență renală – urocromul provenit din urocromogen, uroeritrină, uroezerină;
- de proveniență extrarenală – pigmenți biliari, urobilina provenită din urobilinogen și cantități mici de porfirine, rezultate în timpul sintezei hemului sau a altor compuși porfirinici neheminici.

Urine decolorate apar în:

- aport crescut de lichide;
- reducerea perspirației;
- nefrite interstițiale cronice;
- diabet zaharat necompensat;
- diabet insipid;
- ingestie de alcool;
- administrare de diuretice;
- insuficiența renală cronică;

– insuficienţa renală acută, faza de reluare a diurezei;
– dietă bogată în vegetale.

Urine hipercolorate apar în:
– urina concentrată;
– aport hidric redus;
– hipersudoraţie;
– febră;
– dieta hiperproteică.

Celelalte modificări de culoare a urinelor hipercrome au fost descrise la hematurie. Alcaptonuria modifică culoarea urinei în brun negru, datorită acidului homogentizic. Este cauzată de lipsa oxigenazei specifice a acidului homogentizic, produs metabolic al aminoacizilor aromatici (fenilalanina şi tirozina). Melanuria semnifică prezenţa unei tumori melanice, cel mai ades maligne (melanosarcom). Administrarea albastrului de metilen ca dezinfectant urinar sau a amitriptilinei determină apariţia unei urini verzui; administrarea de triamteren dă o culoare albastră.

B. Examenul chimic al urinei

Bilirubina

Valori normale: 0-0,02 mg %.

Este formată în celulele reticuloendoteliale ale splinei şi ale măduvei osoase prin distrugerea hemoglobinei. Este fixată pe albumine şi transportată la ficat. Prezenţa bilirubinei în urină indică o afecţiune hepatocelulară sau prezenţa unei obstrucţii biliare intra - sau extrahepatice. Bilirubinuria va creşte în toate afecţiunile care cresc nivelul bilirubinemiei conjugate. În mod obişnuit, găsim o cantitate redusă de urobilinogen în urină, bilirubina fiind absentă. De asemenea, este absentă în bolile care produc hemoliză.

Urobilinogen

Valori normale/24 ore: 1 - 4 mg. Urobilinogenul şi bilirubina sunt pigmenţi biliari. Bilirubina excretată de ficat ajunge în intestin, unde, sub acţiunea bacteriilor, se transformă parţial în urobilinogen; acesta este:
– eliminat prin fecale;
– reabsorbit şi, prin fluxul portei, ajunge înapoi la ficat, pentru a fi din nou eliminat în bilă; în această trecere spre ficat o parte scapă în circulaţie, fiind eliminat renal.

Implicaţii clinice

Valorile urobilinogenului sunt crescute în acele afecţiuni care:

(1) cresc producţia de bilirubină:
– anemii hemolitice;
– anemia megaloblastică;
– malarie.

(2) împiedică ficatul să capteze urobilinogenul reabsorbit şi transportat portal spre ficat:
– hepatita infecţioasă şi toxică;
– infarct pulmonar;
– angiocolite;
– ciroză;
– mononucleoză infecţioasă;
– insuficienţă cardiacă congestivă.

Valori normale sau scăzute sunt întâlnite în:
– litiaza coledociană;
– cancerul de cap de pancreas.

Medicamentele care cresc valorile urobilinogenului urinar – PAS, BSP, clorpromazină, fenotiazine – au ca efecte secundare fie hemoliza, fie colestaza. Urobilinogenuria normală are o variaţie diurnă cu un peak la ora 16.

Hormonii gonadotropi (FSH; LH)

Valori normale FSH:
– bărbaţi: 4 - 25 UI/ml;
– femei: 4 - 30 UI/ml:
  – menopauză: 40 - 50 mUI/ml;
  – intermenstrual: de 2 ori nivelul bazal.

Valori normale LH:
– bărbaţi: 7 - 24 UI/ml
– femei: 6 - 30 UI/ml
  – menopauză: peste 30 UI/ml;
  – intermenstrual: de peste 3 ori nivelul bazal.

Măsurarea hormonilor gonadotropi FSH şi LH este utilă pentru a diferenţia o insuficienţă gonadică primară de o insuficienţă gonadică secundară insuficientei stimulări gonadotropice pituitare. La femei, FSH induce maturarea foliculului ovarian, maturare care permite producerea – sub controlul LH – de estrogeni de către foliculul ovarian. FSH şi LH induc ovulaţia. La bărbaţi, FSH stimulează spermatogeneza, iar LH secreţia de androgeni.

Scăderea FSH apare în:
– tumori ovariene feminizante sau virilizante, când producţia este inhibată ca urmare a hipersecreţiei estrogenice;
– insuficienţă hipofizară;
– anorexie nervoasă;
– neoplasme de testicul sau adrenale care secretă estrogeni sau androgeni.

Creşterea valorilor FSH apare în:
– sindrom Turner (disgenezie ovariană); 50% dintre cazurile de amenoree primară au sindrom Turner;
– sindrom Klinefelter;
– pubertate precoce idiopatică sau secundară leziunilor SNC;

– sindrom de feminizare testiculară completă;
– insuficienţă gonadică primară.

Pregnandiol

Valori normale:
– faza proliferativă: 0,5- 1,5 mg/24 ore;
– faza luteală: 2-7 mg/24 ore
– menopauză: 0,2-1,0 mg/24 ore;
– sarcină: 5-63 mg/24 ore.

Este un test care măsoară funcţia ovariană şi placentară şi se efectuează când se suspectează un deficit de progesteron (pregnandiolul este metabolitul principal excretat al progesteronului). Excreţia este crescută în sarcină şi scăzută în deficienţa luteală sau în insuficienţa placentară.

Pregnantriol

Valori normale:
– adult >2 mg/24 ore;
– copil > 1 mg/24 ore.

Este un metabolit al 17-hidroxiprogesteronului; dozarea sa urinară/24 ore se face pentru a diagnostica un sindrom adrenogenital (defect al 21-hidroxilării). Niveluri crescute de pregnantriol urinar se întâlnesc în hiperplazia adrenocorticală, congenitală şi în sindromul Stein-Leventhal.

Acid 5-hidroxiindolacetic

Calitativ: absent.

Cantitativ: 2-20 mg/24 ore (60-100 mEq/24 ore).

Serotonina este un hormon vasoconstrictor, produs de celulele argentafine ale tractului gastrointestinal, care reglează contracţia musculaturii netede; acidul 5-hidroxiindolacetic este un metabolit denaturat al serotoninei şi valorile sale cresc (peste 100 mg/24 ore) în tumorile carcinoide. Valori între 10 şi 100 mg sunt întâlnite în sciatalgia hiperalgică, sprue-ul netropical, tromboze, hemoragii. În zilele premergătoare dozării urinare, vor fi evitate bananele, alunele, nucile de avocado, ananasul, deoarece conţin serotonină; de asemenea, nu vor fi folosite medicamente ca: reserpină, fenacetină, melphalan, 5-fluorouracil, cofeină, metisergid-maleat, care dau rezultate fals pozitive. Rezultate fals negative (deoarece deprimă producţia de acid 5-hidroxiindolacetic) dau şi următoarele medicamente: ACTH, heparina, IMAO, imipramina, metildopa, fenotiazinele, metenamina.

Acidul vanilmandelic

Valori normale: până la 9 mg/24 ore. Testul se face în cazul suspiciunii de feocromocitom; acidul vanilmandelic este cel mai important metabolit al catecolaminelor. Valori crescute sunt întâlnite în:
– feocromocitom;
– neuroblastoame;
– ganglioneuroame;
– ganglioblastoame.

Valori crescute pot să apară în cazul înfometării sau al ingerării următoarelor alimente: ceai, cafea, cacao, banane, sucuri de fructe, brânză, băuturi carbogazoase, chewing-gum, gelatină etc.

Numeroase medicamente cresc nivelul urinar al acidului vanilmandelic: aspirina, clorpromazina, acidul nalidixic, oxitetraciclina, penicilina, levodopa, litiul, nitroglicerina; altele dau rezultate fals negative: clofibratul, guanetidina, metildopa, substanţele de contrast iodate, clonidina, rezerpina.

17-cetosteroizii şi 17-hidroxicetosteroizii (17-KS;17-OHKS)

Valori normale 17-KS:
– bărbat: 8- 18 mg/24 ore;
– femei: 5- 15 mg/24 ore.

17-OHKS = 10 mg/24 ore.

Valori crescute ale 17-KS sunt prezente în sindromul Cushing, în eclampsie, pancreatita acută, în terapie cu ACTH; valori scăzute, în boala Addison, în boala Simmonds, în hipopituitarism, în cretinism. Valori crescute de 17 – OHKS indică hiperplazia corticosuprarenalei, tumori ale corticosuprarenalei care evoluează cu sindrom adrenogenital. Numărul mare al medicamentelor care cresc/scad nivelul 17 - KS şi 17 - OHKS impune întreruperea oricărei medicaţii înainte de efectuarea dozării.

Porfirine şi porfobilinogen

Valori normale:
– porfobilinogen: 0-2 mg/24 ore;
– porfirine: 50-300 mg/24 ore.

DLA, ALA:1,0-710 mg/24 ore

Porfirinele sunt compuşi ciclici rezultaţi din acid delta-aminolevulinic şi acid aminolevulinic, care participă împreună cu alte hemoproteine la formarea hemoglobinei.

Tulburările metabolismului porfirinelor (exemplu: în hepatopatii, în intoxicaţia cu plumb, în pelagră, în intoxicaţia cu tetraclorură de carbon sau cu benzină) duc la creşterea eliminării urinare de porfirine şi porfobilinogen, cu modificarea în roşu închis a culorii urinei. Urina devine fluorescentă când este expusă la lumină ultravioletă (recipientul cu urină recoltată va fi ferit de lumină). Reacţii fals pozitive pot apărea după administrarea de sulfametoxazol, tetraciclină, antipiretice, barbiturice, sulfonamide.

Amilazuria (clearance)

Valori normale:
– 2-15 UI/oră;
– 35-260 U Szomogyi/oră;
– 260-950 U Szomogyi/24 ore.

Valori crescute sunt întâlnite în pancreatita acută, în litiaza coledociană, în ulcerul peptic, inflamaţia glandelor salivare. Testul de clearance se practică pe o durată de 2 ore şi este mai sensibil decât determinarea amilazemiei, în special pentru diagnosticarea atacurilor de pancreatită acută la bolnavi cu dureri abdominale care sunt intense şi, aparent, sine materia.

Fenilcetonuria

Valori sanguine normale: > 4 mg/l00 ml. Fenilcetonuria este o boală genetică care duce la întârziere mentală şi leziuni cerebrale. Este rezultatul absenţei unei enzime care transformă fenilalanina în tirozină; leziunile cerebrale sunt date de acidul fenilpiruvic, un metabolit al fenilalaninei. În fenilcetonurie valorile fenilalaninemiei depăşesc 15 mg/l00 ml; nivelul tirozinei sanguine nu depăşeşte niciodată 5 mg/l00 m1.

Hidroxiprolina urinară

Valori normale:
– totală: 22-77 mg/24 ore;
– liberă: 0-2 mg/24 ore.

Hidroxiprolinuria:
– este marker al resorbţiei osoase, iar fosfataza alcalină reflectă formarea osoasă;
– indică severitatea bolii Paget şi răspunsul la tratament; este un indicator important al distrucţiei osoase, secundare unor tumori primitive sau metastatice;
– liberă, creşte în hidroxiprolinemie, boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă şi în iminoglicinuria familială;
– totală, creşte în: hiperparatiroidism, boala Paget, sindromul Marfan, sindromul Klinefelter, osteoporoză, tumori osoase, mielom.

Lizozimuria

Valori normale: >3 mg/24 ore (>2 mg/ml).

Lizozimul (muramidaza) eliminat în urină provine din degradarea granulocitelor şi monocitelor. Valori mult crescute sunt întâlnite în leucemia mielomonocitară acută şi în leucemia granulocitară cronică; valori moderat crescute întâlnim în nefropatii, enterită regională, infecţii cronice, rejet de grefă renală.

Leucin-aminopeptidaza (LAP)

Valori normale: 2 - 18 unităţi/24 ore. Este un marker al litiazei coledociene şi al metastazelor hepatice, valorile cele mai mari fiind întâlnite în neoplasmul de pancreas. În obstrucţia biliară are valori care cresc paralel cu cele ale fosfatazei alcaline, dar LAP are valori normale în tumorile osoase primitive sau metastatice.

Arilsulfataza

Valori normale: 1,0 U/litru. Este un indicator al bolilor lizozomale de depozit.

Valorile sale scad în leucodistrofia metacromatică şi cresc în mucolipidozele II şi III.

Cistina

Valori normale: 2 - 28 mg/oră. Determinarea este utilă pentru a diferenţia cistinuria (boală moştenită) de cistinoză.

Cistinuria evoluează cu litiază vezicală şi cu creşterea eliminării urinare de lizină, ornitină, arginină, cistină; cistinoza produce depozite tisulare de cistină, fără modificări ale excreţiei urinare de aminoacizi.

Substanţe anorganice

a. Clorul (Cl)

Valori normale:
– sânge: 95-105 mEq/l;
–urină: 110-250 mEq/24 ore(10-20 g NaCl).

Valorile zilnice diferă în funcţie de perspiraţie şi de aportul de sare; mişcările clorului urmează, de regulă, pe cele ale sodiului şi apei. Anomaliile cloremiei şi cloruriei se asociază frecvent cu perturbările patologice ale eliminării produşilor azotaţi (hiperazotemia prin cloropenie după vărsături repetate la bolnavi cu stenoză pilorică) sau perturbări ale echilibrului acido-bazic, secundare suferinţei tubilor renali (acidoza tubulară renală hipocloremică sau hipercloremică). Determinarea cloruriei poate fi utilă în postoperator pentru a diagnostica deshidratarea sau pentru a adapta schema terapeutică în vederea prevenirii oricărei diselectrolitemii, ca şi în urmărirea eficienţei dietei hiposodate (de exemplu, la un bolnav cardiovascular cu un sindrom hidropigen – un subiect care respectă dieta hiposodată elimină > 0 ,6 g NaCl/l00 ml).

Hipocloruria este întâlnită în:
– sindrom de malabsorbţie;
– stenoză pilorică;
– aspiraţie gastrică prelungită;
– sindroame diareice;
– hipersudoraţie;
– insuficienţă cardiacă.

Hipercloruria este întâlnită în:

– boala Addison;
– deshidratare;
– înfometare;
– intoxicație cu salicilați;
– administrare de diuretice mercuriale sau tiazidice.

b. Sodiul (Na^+)

Valori normale:
– sânge: 135 - 145 mEq/l;
– urină: 100 - 200 mEq/24 ore (4-8 g NaCl).

Natriureza oferă date globale asupra stării funcționale a rinichiului și a suprarenalelor, ca și asupra dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice. Sodiul participă la menținerea echilibrului acido-bazic prin capacitatea sa de a se combina cu clorul și bicarbonatul; prin pompa Na/K participă la asigurarea unei balanțe hidroelectrolitice intra- și extracelulare. Este filtrat glomerular (20.000 mEq/24 ore); este reabsorbit (80%) în tubul contort proximal; la nivelul tubului distal și colector, prin intermediul schimburilor ionice aflate sub control hormonal, rinichiul realizează restul reabsorbției sodiului. În condițiile deficitului de Na, rinichiul va reabsorbi procentual o mai mare parte din Na filtrat, reducându-se astfel natriureza; în cazul excesului de Na, un rinichi normal răspunde prin creșterea natriurezei.

Hipernatriureza apare în:
– deshidratare;
– înfometare;
– intoxicație cu salicilați;
– insuficiență adrenocorticală;
– administrare de diuretice mercuriale și tiazidice;
– insuficiența renală cronică;
– unele nefropatii interstițiale;
– acidoza diabetică;
– HTA.

Hiponatriureza este întâlnită în:
– sindrom de malabsorbție;
– insuficiență cardiacă congestivă;
– sindroame diareice;
– hipersudorație;
– insuficiența renală acută;
– hiperaldosteronism;
– boală Cushing.

Factorii importanți în volumul natriurezei sunt aportul de sare și starea funcțională renală.

c. Potasiul (K^+)

Valori normale:
– kaliemie: 3,5 - 5 mEq/litru;
– kaliurează: 40 - 80 mEq/litru.

Rareori, aportul excesiv depășește posibilitățile rinichiului de a elimina K; hiperkaliemiile cu risc vital sunt cele care sunt însoțite de diminuarea diurezei sub 500 ml/24 ore. În sindromul piloric sau în aspirația gastrică prelungită, alcaloza care se instalează menține kaliureza la valori normale sau crescute, în pofida depleției potasice. La bolnavii cu deficit potasic, pH-ul urinar tinde să scadă; ionii de H sunt secretați în schimbul ionilor de Na, ionii de H și K fiind excretați prin același mecanism. Raportul normal kaliureză/natriureză este de 1/3-1/6.

Hiperkaliureza se întâlnește în:
– insuficiența renală cronică;
– acidoza diabetică;
– acidoza tubulară renală;
– deshidratare;
– înfometare;
– hiperaldosteronism;
– boala Cushing;
– intoxicația cu salicilați;
– administrare de diuretice mercuriale, tiazidice, acetazolamidă.

Hipokaliureza apare în:
– sindrom de malabsorbție;
– sindrom diareic;
– insuficiență renală acută (în faza oligurică);
– insuficiență adrenocorticală.

d. Calciul (Ca^{2+})

Valori normale:
– calcemie: 9 - 11 mg/dl (4,5 - 5,3 mEq/l);
– calciurie:150 - 250 mEq/24 ore.

Se elimină urinar sub formă de combinații solubile (fosfați acizi, bicarbonați, cloruri).

Hipercalciuria apare în:
– hiperparatiroidism;
– sarcoidoză;
– neoplasme mamare și pulmonare;
– metastaze neoplazice;
– mielom cu metastaze osoase;
– boala Wilson;
– acidoza tubulară renală;
– excesul de glucocorticoizi;
– postprandial;
– după administrare de steroizi anabolici, androgeni, vitamina D;
– aport excesiv de Na și Mg;
– aport excesiv de lapte și derivate.

Hipocalciuria apare ca urmare a:
– hipoparatiroidismului;
– deficitului de vitamina D;
– sindromului de malabsorbție;
– administrării de tiazidice;
– aportului crescut de fosfați.

e. Fosforul (P)

Concentrația sanguină normală: 2,5 - 4,8 mg/dl.

Fosfaturia – sub formă de fosfați minerali (de Na, Ca, K, Mg) – are valori normale de 2-3 g/24 ore. Este scăzută în rahitism, în boli renale (scleroze renale cu acidoză), în boli hepatice (ictere grave, ciroze), în boli infecțioase febrile.

Este crescută în hiperparatiroidism, acidoză (diabet), leucemii, cancer după röntgenterapie.

f. Magneziul (Mg)

Magnezemia normală: 1,8 - 3 mg/dl (1,5 - 2,5 mEq/l).

Magneziuria normală este de 60 - 150 mg/24 ore (3,4 -14,2 mEq).

Este scăzută în insuficienţa renală cronică, în diareea cronică etc., şi crescută în „nefritele cu pierderi de magneziu".

g. Ionograma plasmatică şi urinară

Sărurile din plasmă sunt purtătoare de sarcini electrice negative (anioni) şi pozitive (cationi). Aceşti ioni au rol în menţinerea stării coloidale a proteinelor plasmei sanguine, în schimburile osmotice dintre celule şi plasmă şi dintre plasmă şi lichidul interstiţial şi influenţează proteinele cu activitate enzimatică din organism.

Un lichid în echilibru ionic trebuie să conţină acelaşi număr de mEq anioni şi de mEq cationi. Pentru transformarea mg % în mEq se înmulţeşte concentraţia cu 10 şi se împarte la greutate atomică/valenţa elementului.

$$\text{mEq/} = \frac{\text{concentraţia x 10}}{\text{greutatea atomică / valenţă}}$$

$$\text{mEq/} = \frac{\text{concentraţia x 10 x valenţă}}{\text{greutatea atomică}}$$

Tabelul I: Compoziţia ionică (valori normale) a plasmei în ioni

CATIONI	ANIONI
Na^+ = 142 mEq/l	Cl^- = 103 mEq/l
K^+ = 5 mEq/l	CO_3H^- = 27 mEq/l
Ca^{++} = 5 mEq/l	PO_4H^- = 2 mEq/l
Mg^{++}= 3 mEq/l	Acizi organici = 6 mEq/l
	Proteine = 16 mEq/l
Total cationi =155 mEq/l	Total anioni =155 mEq/l

Tabelul II: Compoziţia ionică (valori normale) a urinei în mEq/ 24 ore

CATIONI	ANIONI
Na^+ = 120-190 mEq/24h	Cl^- = 120-190 mEq/24h
K^+ = 50 mEq/24h	PO_4H^- = 25-30 mEq/24h
Ca^{++} = 150-250 mEq/24h	$C0_4^-$ = 20-30 mEq/24h
Mg^{++} = 8 mEq/24h	

Substanţe organice – produşi azotaţi

a. Creatinina

În mod normal, creatinina filtrează glomerular (800-1.500 mg/24 ore) şi se elimină integral prin urină, datorită greutăţii moleculare mici şi a faptului că nu circulă legată de proteinele plasmatice (producţie zilnică: 15-20 mg/kg la femei şi 20-25 mg/kg la bărbaţi); secreţia tubulară intervine doar în reducerea severă a numărului de nefroni funcţionali activi, situaţie în care condiţia ei de marker al ratei filtrării glomerulare este compromisă. Deşi nu este considerată o investigaţie fidelă, nivelul creatininei sanguine este frecvent utilizat ca indicator al funcţiei renale, date fiind costul crescut şi dificultatea efectuării unor investigaţii mai sofisticate (clearance-urile de inulină sau iotalamat); este efectuată de rutină la toţi bolnavii acuţi spitalizaţi, cu sau fără simptomatologie renală, precum şi la cei ce primesc droguri potenţial nefrotoxice (aminoglicozide, substanţe de contrast, antiinflamatorii nesteroidiene).

În stadiile precoce ale insuficienţei renale, determinarea creatininei sanguine nu este edificatoare; valoarea maximă apreciată ca normală variază în funcţie de metoda de determinare utilizată şi de vârstă (0,6 mg/dl la 5 ani de viaţă, ajungând la 1,3 mg/dl la 40 ani şi crescând progresiv); nivelul ei începe să depăşească normalul doar după pierderea a peste 50% din funcţia renală, iar participarea secreţiei tubulare la eliminarea renală a creatininei variază mult, astfel încât la un număr de nefroni funcţionali activi sub 10%, creatininemia nu mai reflectă RFG din cauza hipersecreţiei tubulare. Între limitele creatininemiei, de 1,5 şi 4 mg/dl, modificările urmăresc cel mai fidel clearance-ul inulinei. Sarcina este caracterizată prin valori discret scăzute ale creatinei serice; valori de peste 0,7-0,8 mg/dl sunt sugestive pentru o alterare a funcţiei renale.

b. Ureea

Concentraţia sanguină normală a ureei este 20-50 mg la 100 ml sânge, iar concentraţia urinară 20-40 g/24 ore.

Ureea este produsul final al catabolismului proteic, constituind > 50% din solviţii urinari" şi 90% din azotul urinar. Nu este produsă, ci excretată de către rinichi, fiind indicator al capacităţii de concentraţie a rinichiului, ca şi al eficienţei dializei. Eliminarea urinară a ureei este corelată cu aportul de proteine şi cu mecanismele de conservare a apei. Catabolismul proteinelor dă naştere la produşi care – spre deosebire de lipide şi de glicеride – se elimină predominant urinar: uree, amoniu, sulfaţi, fosfaţi, acid uric, creatinină. Proteinele şi aminoacizii nu sunt stocaţi în organism; orice aport proteic impune rinichiului o eliminare proporţională de compuşi de azot şi apă. Eliminarea urinară depinde de filtrarea glomerulară şi de reabsorbţia tubulară a ureei: pentru valori ale filtratului glomerular de 2 ml/min., se elimină prin urină peste 70 % din ureea filtrată; cu cât debitul urinar scade, cu atât proporţia de uree eliminată

față de cea filtrată este mai mică. Metabolizarea a 3 g de proteine ingerate generează 1 g de uree; eliminări crescute de uree urinară se întâlnesc în stările hipercatabolice. Valorile ureei urinare la bolnavii cu afecțiuni renale trebuie apreciate în corelație cu conținutul de proteine al alimentației, cu mărimea diurezei și cu starea funcțională tubulară.

c. Acidul uric

– Uricemia normală este de 3,5 - 5 mg%, iar eliminările urinare, funcție de conținutul în purine al dietei, au valori normale de 0,4 - 2,0 g/24 ore.

Valori crescute ale uricozuriei apar în:
– gută;
– leucemie granulocitară cronică;
– policitemia vera;
– hepatopatii;
– stări febrile;
– sarcină toxică;
– sindrom Fanconi;
– sindromul de liză tumorală.

În insuficiența renală cronică, concentrația plasmatică a acidului uric crește la valori moderate, necorelate cu severitatea insuficienței, deoarece paralel cu reducerea filtrării glomerulare se produc o mărire a secreției tubulare și o creștere a uricolizei intestinale.

Orice uricemie patologică întâlnită în insuficiența renală cronică are o altă etiologie decât cea renală.

Agenți farmacologici

Sunt hiperuricemianți și hipouricemianți. Hiperuricemia se poate produce prin creșterea reabsorbției sau prin scăderea secreției de urat. Invers, creșterea secreției sau scăderea reabsorbției determină hipouricemie.

(1) Droguri care scad excreția renală de urați și produc hiperuricemie:
• substanțe care inhibă secreția:
– salicilații (la doze mici, 5-10 mg/dl);
– pirazinamida;
– acidul nicotinic;
– etambutolul;
– etanolul (prin producția de lactat);
– anumite diuretice „secretate"– furosemidul.
• substanțe care stimulează reabsorbția – cele mai multe diuretice (indirect, când volumul lichidului extracelular este diminuat):
– tiazidicele;
– clortalidona;
– furosemidul;
– acidul etacrinic;
– acetazolamida;
– triamteren;
– amiloridul;
– organomercuriale;
– manitolul (și alte diuretice osmotice);
– intoxicația cronică cu plumb;
– intoxicația cronică cu beriliu.

(2) Substanțe care cresc excreția renală de urați și produc hipouricemie:
• Substanțe care stimulează secreția:
– glicina.
• Substanțe care inhibă reabsorbția:
– probenecidul;
– sulfinpirazona;
– salicilații (doze> 15ml/dl);
– fenilbutazona;
– agenții de contrast;
– glicerilguaiacolatul;
– manitolul;
– majoritatea diureticelor (efect acut, înainte de scăderea volemiei);
– diureticele noi (uricozurie persistentă în pofida hipovelemiei);
– acidul ascorbic (doze > 4g);
– glicopirolatul.

Pirazinamida, probenecidul, fenilbutazona și salicilații au efecte paradoxale asupra secreției de acid uric. La doze mici, acești agenți produc retenție de acid uric ca rezultat al inhibiției excreției de urați; la doze mari, inhibă și reabsorbția, determinând o excreție crescută. Efectele diureticelor asupra excreției de urat sunt paradoxale. Administrarea pe termen scurt a tiazidicelor și a diureticelor de ansă crește excreția de acid uric; administrarea pe termen lung determină o diminuare a excreției și hiperuricemie. Ultimul efect a fost explicat prin contracția volumului lichidului extracelular, rezultată din administrarea prelungită de diuretice; hiperuricemia și reducerea excreției de acid uric sunt prevenite dacă pierderile de sare și de apă determinate de diuretice sunt înlocuite. În plus, diureticele care sunt transportate în urină tind să competiționeze cu secreția de urat și pot determina în continuare o scădere a excreției de acid uric. Unii agenți de contrast sunt uricozurici. Rolul acestui efect uricozuric asupra dezvoltării potențiale a IRA induse de substanțele de contrast este incert.

Substanța	Valori sanguine normale
Uree	20-40 mg/dl
BUN (azot neproteic total)	8-25 mg/dl (2,9-8,9 mmol/l)
Creatinină	0,7-1,5 mg/dl (60-130 mmol/l)
Na	137-147 mEq/l (137-147 mmol/l)
Cl	100-106 mEq/l (100-106 mmol/l)
K	3,5-5 mEq/l (3,5-5 mmol/l)
CO_2	24-29 mEq/l (24-29 mmol/l)
Ca	8,5-10,3 mg/dl (2,1-2,6 mmol/l)
Fosfați	3-4,5 mg/dl (1-1,5 mmol/l)
Acid uric	3-9 mg/dl (0,18-0,54 mmol/l)
pH	7,35-7,45

C. Alți compuși urinari

Produși de degradare ai fibrinei și factori de coagulare în urină

- depozitele de fibrină la nivelul vascularizației renale joacă un rol important în patogenia leziunilor din bolile cu afectare microangiopatică;
- depozitele de fibrină la nivelul capsulei Bowman contribuie la proliferarea celulelor epiteliale și a macrofagelor din glomerulonefrita crescentică;
- antigene legate de fibrină au fost evidențiate prin microscopie în imunofluorescență la nivelul pereților capilarelor glomerulare, ca și în mezangiu, în sindromul hemolitic-uremic, în scleroza sistemică, în nefroscleroza malignă și în rejetul de grefă renală.

Determinarea produșilor de fibrinoliză în urină și sânge oferă date importante asupra etiopatogeniei bolii.

a. Produșii de fibrinoliză

(1) Proveniență

Degradarea fibrinogenului de către plasmină generează produșii de degradare ai fibrinei (PDF), grup heterogen de compuși. Digestia proteolitică secvențială a monomerilor de fibrină generează fragmentele X(GM = 250.000), Y(GM = 155.000), D (GM = 85.000) și Z (GM = 50.000), în timp ce solubilizarea fibrinei produce fragmente dimerice D (GM = 170.000) și E. Parțial, aceste fragmente se regăsesc în urina pacienților cu diferite tipuri de glomerulopatii. Clearance-ul urinar al acestor compuși este invers proporțional cu GM în proteinuriile înalt selective, ca în GN cu leziuni minime la copii. Această proporționalitate nu apare în proteinuriile neselective.

(2) Originea PDF urinari este diferită:

- filtrarea PDF circulanți la nivelul glomerulilor lezați;
- dezagregarea depozitelor de fibrină din leziunile glomerulare;
- degradarea la nivel tubular a fibrinogenului filtrat.

Fibrinogenul intact este în general nedetectabil în urină (GM = 340.000). Determinarea clearanceului urinar al dimerului D și raportarea sa la clearance-ul IgG (a cărei GM este similară cu a dimerului D) poate oferi informații utile în diferențierea proceselor renale și extrarenale. Raportul Clearance D/Clearance IgG < 1 arată că mecanismul de apariție este strict filtrarea la nivelul glomerulilor indemni, iar valoarea > 1 a raportului sugerează apariția de cantități suplimentare de la nivel renal (depozite renale de fibrină de la nivel glomerular). Raportul este subunitar în sindromul nefrotic cu modificări minime și supraunitar în GNA, în GN crescentică, în GN membranoproliferativă, purpura Henoch-Schönlein. Nivelul excreției PDF în urină se corelează cu gradul de activitate a bolii, fiind util ca parametru de urmărire a evoluției.

(3) Factori care determină creșterea PDF urinari

- infecțiile urinare, mai accentuate în pielonefrita acută comparativ cu infecțiile de tract urinar inferior și în procesele acute comparativ cu cele cronice;
- tumorile renale;
- post TR, în primele 2 săptămâni (în rejetul acut).

b. Fibrinopeptidul A

(l) Origine, fiziologie

Fibrinopeptidele A și B sunt peptide cu GM mică (2.000), clivate de trombină din porțiunile N-terminale ale lanțurilor alfa și beta ale fibrinogenului pentru formarea de monomeri de fibrină. Prezența urinară a acestor peptide denotă formare activă de fibrină; astfel, determinarea plasmatică a fibrinopeptidului A (FPA) este frecvent folosită pentru diagnosticul proceselor trombotice și evaluarea răspunsului la terapia anticoagulantă. FPA este filtrat glomerular în mod normal și excretat în urină. Deoarece timpul de înjumătățire plasmatic este foarte scurt (3-5 min.), excreția urinară este un indicator mai fidel al coagulării in vivo.

(2) Excreție urinară crescută de FPA apare în:

- anevrismul de aortă, arteriopatiile periferice și boala coronariană ischemică severă în absența trombozei franc instalate;
- determinarea urinară a FPA este utilă în diagnosticul trombozei de venă renală și în cel al altor complicații tromboembolice din sindromul nefrotic, unde oferă indicații și asupra monitorizării terapiei anticoagulante.

c. Factorii de coagulare și proteinele înrudite

Proteinuria severă conține atât factori de coagulare, cât și factori inhibitori. Consecința este diateza hemoragică sau hipercoagulabilitatea.

În sindromul nefrotic apare frecvent deficitul de factor XII – consecința este prelungirea timpului de tromboplastină, dar fără diateză hemoragică asociată; în mod paradoxal, deficitul poate determina hipercoagulabilitate. În cazurile severe, deficitul de factor IX poate determina complicații hemoragice. Similar pentru factorul VII și protrombină.

Deficiența de antitrombină III prin excreție urinară crescută contribuie la complicațiile tromboembolice ale sindromului nefrotic.

Plasminogenul urinar, proteina liberă S și α_2-antiplasmina sunt deficitare în sindromul nefrotic.

Enzimele urinare

a. Surse

Pot fi:

(1) enzime provenind de la nivelul vezicii și al tractului urinar;

(2) eliberate din parenchimul renal;

(3) eliberate în urină de leucocite, hematii sau bacterii;

(4) enzime plasmatice filtrate și care scapă reabsorbției tubulare – enzimele cu GM > 60 000 sunt filtrate greu la nivel glomerular în condiții normale, dar sunt parțial filtrate la bolnavii cu proteinurie glomerulară. Enzimele cu greutate moleculară joasă, ca izoenzimele amilazei, lizozimul și ribonucleaza, sunt parțial filtrate la nivel glomerular. Doar fracțiunea care scapă de reabsorbția tubulară apare în urină. În absența disfuncției glomerulare sau tubulare, modificările excreției urinare a enzimelor circulante reflectă rata eliberării lor în plasmă. Enzimele cu origine renală sunt utile în aprecierea afectării parenchimatoase.

Exemple: nivelul urinar crescut al izoenzimelor LDH1 și LDH2 la un copil cu infecție urinară sugerează o afectare joasă, iar creșterea LDH4 și LDH5 arată atingerea renală; nivelurile crescute de LDH4, LDH5, anhidrază carbonică și aspartat aminotransferază (localizate la nivelul cortexului renal) sunt markeri pentru leziunile corticale. Creșterea alaninaminotransferazei urinare indică afectare medulară.

În general, enzimele gluconeogenetice, beta glucozidaza, catalaza, glutation-S-transferaza și enzimele marginii în perie (fosfataza alcalină și alaninaminopeptidaza) sunt prezente în tubii proximali, iar enzimele glicolitice sunt localizate în nefronul distal. De menționat că eliberarea plasmatică crescută a acestor enzime este exprimată și la nivel urinar în leziunile glomerulare. Eliberarea de enzime nu semnifică întotdeauna afectare sau moarte celulară. De exemplu, enzimele lizozomale apar în urină în absența distrucției celulare, iar enzimele marginii în perie pot fi parțial pierdute fără afectare celulară. În schimb, eliberarea de enzime citosolice sau mitocondriale semnifică invariabil moarte celulară. Datorită turnover-ului normal al celulelor epiteliale, cantități mici de enzime apar în urina normală.

b. Limitele utilizării enzimelor urinare:

- variațiile sunt nespecifice și nu permit diagnosticul de certitudine al leziunilor renale specifice;
- excreția urinară a enzimelor are o variație circadiană;
- testele de determinare sunt costisitoare și nu sunt disponibile pe scară largă; sunt laborioase, iar valorile determinate de diferite laboratoare sunt variabile.

c. Alaninaminopeptidaza (AAP)

(1) Origine

AAP este o enzimă a marginii în perie care, datorită GM mari, nu este normal filtrată la nivel glomerular. Prezența în urină arată eliberarea de la nivelul tubilor proximali. Datorită turnover-ului celular normal, excreția zilnică atinge 3.700 mU/zi la femei și 6.000 mU/zi la bărbați.

(2) Variații

Datorită extremei sensibilități a marginii în perie, orice afectare tubulară minimă crește excreția de AAP:

- NTA ischemică, neoplasm renal, rejetul acut de transplant;
- icterul sever;
- GNA;
- PNA;
- rareori la normali.

Este o determinare sensibilă, dar nespecifică. Este utilă în evaluarea nefrotoxicității medicamentelor și crește după administrarea substanțelor de contrast (creșterea este mai accentuată pe rinichi anterior lezat și se corelează cu doza și osmolaritatea substanței folosite). Crește dramatic după administrare de cisplatină, aminoglicozide și săruri de litiu. Creșterea în a 4-a zi de administrare are valoare predictivă pentru evoluția afectării renale. Excreția enzimei se oprește în a 3-a zi la majoritatea pacienților care nu vor dezvolta IR semnificativă. Creșterea persistentă și fragmentele de celulele epiteliale în sediment anunță dezvoltarea ulterioară a IRA sau IRC.

Excreția urinară de AAP se corelează cu debitul urinar. La pacienții oligurici subestimează leziunea tubulară. În IRC, excreția este redusă, ca și în insuficiența ireversibilă a grefei renale. Crește în rejetul acut, înainte sau după apariția semnelor clinice și de laborator.

d. N-acetil-beta-D-glucozaminidaza (NAG beta)

(1) Localizare

Enzimă glicolitică care acționează asupra compușilor glicozilați, distribuită larg la nivel tisular. La nivel renal este localizată la nivel lizozomal și mai puțin în microzomii celulelor tubulare epiteliale. Concentrația tisulară renală este mai mare decât în tractul urinar; datorită GM mari nu este filtrată glomerular în condiții normale. NAG urinară este deci, de origine în principal tubulară, cu excepția proteinuriei glomerulare, când poate apărea în urină prin ultrafiltrare.

(2) *Utilitate* – variațiile circadiene și de sex sunt minime; se folosește în evaluarea nefrotoxicității medicamentoase, a rejetului de transplant renal etc.

(3) *Creșterea NAG* urinare precede manifestările de laborator și manifestările clinice clasice din rejetul acut. Determinările seriate sunt recomandate în perioada precoce posttransplant. Toxicitatea ciclosporinei este asociată cu creșterea excreției urinare de NAG. Nu se poate face diferențierea dintre nefrotoxicitate și rejet acut. Crește în NTA, în GNA, în nefropatia obstructivă, în carcinom vezical, în sindrom nefrotic, în nefropatia diabetică și în nefrotoxicitate.

e. Beta-glucuronidaza

Este o enzimă a cărei excreție urinară crește într-o varietate de boli renale, inclusiv NTA, GNA, proteinuria severă, PNA, rejetul de transplant, carcinomul renal, afectarea nefrotoxică. Nu este o determinare specifică, deși este utilă în evaluarea afectării renale și în monitorizarea activității bolii.

f. Lacticdehidrogenaza (LDH)

(1) Localizare

Este o enzimă citozolică prezentă în toate organele, distribuită uniform de-a lungul tractului urinar și al nefronului.

(2) *Excreția urinară a enzimei* este o determinare nespecifică, fiind întâlnită în GNA, în NTA, în rejetul de grefă, în GNC, în carcinoame și infecții de tract urinar. Liza eritrocitară la pacienții cu hematurie determină creșterea LDH.

(3) Utilitate

Determinarea cantitativă a izoenzimelor LDH în urină este utilă în diferențierea infecției urinare joase de pielonefrită, mai ales la copii. Creșterea izoenzimelor 4 și 5 arată infecție înaltă, iar izoenzimele 1 și 2 cresc în cistite. Determinarea izoenzimelor LDH este utilă și în evaluarea pacienților cu afectare medulară și disfuncție neurogenă asociată a vezicii urinare, cu sau fără infecție urinară. Supradistensia VU în aceste situații crește izoenzimele urinare 1 și 2, iar afectarea renală cu reflux, infecție sau calculi crește izoenzimele 4 și 5.

g. Concluzii

Determinarea enzimelor urinare este utilă ca indicator sensibil de leziune renală și de urmărire a activității bolii. Enzime variate ale marginii în perie, ca alaninaminopeptidaza și gamma-glutamil transpeptidaza apar în urină, chiar la leziuni renale minime. Creșterea excreției urinare a enzimelor lizozomale ca NAG, beta-glucuronidaza și arilsulfataza A denotă afectare mai severă; creșterea urinară a proteinelor citosolice de tip ligandină marchează necroza celulară. Variabilitatea volumului urinar face ca aprecierea concentrației pe unitate de volum să nu fie foarte eficientă. Folosirea ratei de excreție pe unitate de timp este supusă variațiilor ritmului circadian, variațiilor de vârstă, sex și dimensiuni ale pacientului. Creatinina urinară este un indice relativ fidel și acceptabil în prezența unei funcții renale stabile; dozarea sa este inutilă in prezența unei RFG alterate sau instabile (nebazală). Din aceste motive se consideră acceptabilă utilizarea determinărilor pe unitate de volum, mai ales dacă se fac determinări seriate.

Moleculele cu greutate moleculară mică

Multe sunt filtrate normal de glomeruli și ulterior îndepărtate și catabolizate de tubii proximali, cu eliminare urinară minimă sau absentă. Excreția urinară crește atât prin creșterea încărcăturii filtrate a acestor proteine, cât și în prezența disfuncției tubulare proximale sau în ambele.

a. Beta2-microglobulina (β_2M)

(1) Caracteristici

GM 11.800; este lanțul ușor al antigenelor de histocompatibilitate clasa I. Este un component membranar al tuturor celulelor care exprimă antigene HLA. Este responsabilă de controlul biosintezei și/sau expresiei lanțului greu HLA, care, la rândul său, determină specificitatea HLA. În timpul turnover-ului celular, lanțul ușor este îndepărtat de pe suprafața celulei și apare ca un monomer liber în toate fluidele organismului, inclusiv în ser (2 mg/dl), salivă, lichid sinovial și urină. Poate fi măsurată prin ELISA sau prin metode radioimunologice. Este susceptibilă la degradare bacteriană, ca și la proteoliză spontană în mediu acid și este instabilă în urina pacienților cu piurie sau care primesc tratament cu gentamicină. Alcalinizarea urinei (pH > 5,8) și adăugarea de agenți antimicrobieni (altul decât gentamicina) în proba de urină pot fi necesare pentru obținerea unor rezultate corecte.

(2) Valori normale

La adultul normal, mai puțin de 0,1 % din cantitatea de β_2M filtrată apare în urină (370 micrograme/24 ore). La nou-născut, excreția fracționată a β_2M este considerabil mai mare și scade gradat în perioada postnatală. Determinarea enzimei poate fi folosită ca măsură a maturării tubulare renale la nou-născuți. Excreția este nealterată în sarcina normală. Crește de trei-patru ori față de normal în preeclampsie și revine la normal după naștere. Mai mult de 99% din cantitatea filtrată glomerular este îndepărtată prin pinocitoză și degradată de enzimele lizozomale în tubii proximali.

(3) Valori patologice

Afectarea TCP determină creșterea concentrației urinare a enzimei prin reabsorbție insuficientă. Creșterea excreției urinare de β_2M este unul din

primele semne de nefropatie de Balcani și este folosit ca test de screening pentru populația cu risc.

Creșterea β_2M urinare prin scăderea reabsorbției:
- sindrom Fanconi;
- cistinoză;
- sindrom Bartter;
- boala Wilson;
- nefropatia din siclemie;
- intoxicația cronică cu Cd, Hg;
- nefropatia de Balcani;
- preeclampsia;
- transplant renal;
- toxicitate medicamentoasă – cisplatină, aminoglicozide, ciclosporina A;
- nefropatia analgezică, hipokaliemică și diabetică;
- infecția înaltă de tract urinar;
- nefrocalcinoza.

Excreția urinară a enzimei crește după 1-2 zile de la instituirea terapiei cu aminoglicozide – dovadă a efectului toxic renal. Insuficiența renală semnificativă se dezvoltă doar la o parte din bolnavi, deși alterările histologice există la toți. Excreția urinară a β_2M > 50 mg/24 ore precede cu câteva zile creșterea valorilor creatininei sanguine. Reducerea valorilor de β_2M excretată se face paralel cu scăderea creatinemiei (datorită scăderii încărcăturii filtrate). Pielonefrita subclinică este asociată cu nivele crescute de excreție, nu și cistita. Se speculează posibilitatea diferențierii pielonefritei cronice de infecția de tract urinar inferior prin dozarea β_2M. În sindromul hepatorenal, concentrația serică a proteinei crește de peste 6 ori; excreția urinară este normală. Excreția renală crește considerabil cu îmbunătățirea funcției renale după implantarea unui șunt Le Veen. Determinarea urinară a β_2M este utilă pentru diferențierea sindromului hepatorenal de alte cauze de insuficiență renală la un pacient cu boală hepatică. Testul nu este util în prezența icterului sever, deoarece acesta crește excreția proteinei.

În mod obișnuit, valorile excreției urinare de β_2M sunt crescute semnificativ la pacienții cu transplant renal (valori de câteva ori peste normal). Creșterea este abruptă cu câteva zile înainte de instalarea rejetului acut clinic manifest. Se recomandă monitorizarea excreției urinare în primele zile și în perioada de risc.

Producția de β_2M crește și în multe boli extrarenale, inclusiv neoplazii diseminate, în special cele cu origine în limfocitele B (mielom multiplu, LLC, boala Waldenström), afecțiuni inflamatorii asociate cu activare limfocitică policlonală (sindrom Sjögren, PR, sarcoidoză, vasculită, boala Crohn, LES și hepatită), SIDA și ciroza hepatică.

b. Proteina fixatoare de retinol (RBP)

(1) Caracteristici

Retinol binding protein (RBP), GM 21.000, transportă vitamina A de la ficat la diferite țesuturi, inclusiv tubii renali. Este normal filtrată glomerular, apoi catabolizată în tubii proximali. RBP este stabilă în urină, astfel că măsurarea prin ELISA este mai ușoară și mai puțin supusă erorilor.

(2) Excreția RBP este paralelă cu gradul afectării renale, mai ales în leziunile tubulare.

Crește precoce în cursul nefropatiei diabetice și poate fi un marker util în stadiile subclinice ale bolii.

Proteinele citosolice neenzimatice

Sunt eliberate în condiții de leziune celulară severă.

a. Ligandina

(1) Caracteristici

Proteină citosolică (GM 46.000) care este capabilă de legare a mai multor substanțe, inclusiv variați anioni organici (droguri, carcinogeni, hormoni, hipurați), fiind implicată în transportul anionilor organici. Este o glutation-S-transferază majoră care catalizează conjugarea liganzilor săi de grupul sulfhidril al glutationului redus. Este prezentă în celulele epiteliale tubulare renale, în mucoasa intestinală și în hepatocite și joacă un rol esențial în eliminarea multor compuși toxici.

Se găsește în tubul proximal și în ramul gros ascendent al ansei Henle. Datorită localizării sale în citosol, prezența ligandinei în urină semnifică distrucție celulară. Poate fi măsurată prin metode imunologice și enzimatice.

(2) Variații

Creșterea ligandurіei corespunde cu cea a creatininemiei. Prezența ligandinei în lichidul de perfuzie folosit pentru conservarea rinichilor se corelează cu necroza tubulară acută posttransplant. Creșteri ușoare se notează după administrarea de doze mari de substanțe de contrast și după injurie ischemică.

b. Proteina fixatoare de adenozindeaminază (ABP)

Adenozindeaminaza-binding protein (ABP) – GM 120.000 este o glicoproteină din marginea în perie a tubulilor proximali, cu funcție fiziologică incertă. Nivelul urinar normal este < 0,2 AU/zi.

(2) Excreție urinară

Modificări semnificative survin paralel sau preced modificările creatininemiei asociate cu afectarea tubulară proximală sau cu vindecarea după aceste leziuni. Excreția urinară poate fi folosită ca marker al evoluției leziunilor tubulare. Creșterea ABP denotă afectare acută tubulointerstițială. De-

terminarea ABP urinar poate fi folosită la diferențierea bolii primitive, glomerulare de afectarea tubulară, a azotemiei prerenale, de afectarea ischemică prin NTA și a pielonefritei bacteriene de o cistită necomplicată. ABP urinar crește tranzitor după transplantul renal necomplicat, dar valorile revin la normal după o săptămână. Rejetul acut e însoțit de creșterea excreției ABP, creștere care poate precede manifestările clinice cu câteva zile. Creșterea persistentă a ABP urinar după tratamentul cu globulină antilimfocitară (ALG) sau muromonab CD-3 (OK3) poate anunța rejetul acut recurent în interval de 7 zile.

Valorile ABP urinar scad la 36 ore după reducerea dozelor în nefrotoxicitatea ciclosporinică și după tratamentul reușit al rejetului acut de TR; scăderea excreției precede reducerea creatininei plasmatice. Când disfuncția allogrefei survine după 6 luni de la TR, determinarea ABP poate folosi în diferențierea rejetului acut, în care ABP urinar este marcat crescut, de rejetul cronic vascular.

Kalicreinele urinare

(1) Caracteristici

Sunt proteaze serice care transformă kininogenul inactiv în kinine. Efectul renal al kininelor include vasodilatația renală, natriureza și diureza. Funcție de GM, de antigenicitate și de specificitatea de substrat, sunt descrise 2 tipuri majore de kalicreine:

– forma plasmatică (GM 120.000), care este prezentă în formă inactivă (prekalicreina);
– forma tisulară (glandulară) (GM 30.000), care este produsă de diverse organe, inclusiv rinichi, intestin, pancreas și glande salivare și sudoripare. Cantități minime provenite din pancreas și din glandele salivare intră în circulație și pot fi detectate în ser (10 ng/ml). Datorită greutății moleculare mari, prekalicreina circulantă nu este filtrată în glomerulii normali; filtrarea se poate produce în sindromul nefrotic. Cantități mici de tip 2 sunt filtrate normal de glomeruli, dar sunt total îndepărtate de tubii proximali. Kalicreina urinară este produsă inițial și adăugată în urină de tubii distali; excreția urinară normală este de 130 micrograme/24h.

(2) Alterarea excreției urinare a kalicreinei în condiții fiziologice și patologice

Crește:

• fiziologic:
– reducerea aportului de sodiu din dietă;
– creșterea ingestiei de potasiu;
– hiperhidratare;
– sezonier (iarna), dimineața.
• patologic:
– hiperaldosteronism primar;
– sindrom Bartter;
– administrare de mineralocorticoizi exogeni;
– ciroză hepatică;
– feocromocitom.
• indusă de droguri:
– diuretice;
– acetazolamidă;
– furosemid;
– bumetanidă;
– tiazidice.

Scade:

• fiziologic:
– creșterea aportului de sodiu din dietă;
– reducerea ingestiei de potasiu;
– sezonier (vara), vesperal.
• patologic:
– nefrita cu Ac antiMBG;
– ciroza hepatică;
– nefrectomia unilaterală;
– HTAE;
– HTA renovasculară;
– IRC;
– TR;
– rejetul de grefă.
• indusă de droguri:
– amilorid.

Excreția urinară de kalicreină se corelează direct cu ingestia de K și invers cu aportul de Na. Excreția este normală sau redusă în IRC, dar cantitatea excretată pe ml de filtrat glomerular este mult crescută, atât în IRC, cât și în IRA. Creșteri se înregistrează și la diabeticii necontrolați, chiar cu funcție renală normală. Nefrectomia unilaterală duce la o reducere semnificativă a excreției urinare de kalicreină, reducere care nu este reversibilă după hipertrofierea compensatorie și restabilirea filtratului glomerular. Primitorii de transplant renal au excreție urinară de kalicreină mai redusă chiar decât a donatorilor. Reducerea excreției apare și în rejetul acut și în NTA post TR, cu valori semnificativ mai reduse în NTA.

Pierderi urinare anormale de hormoni

Pot determina anormalități endocrine în sindromul nefrotic (exemplu: hipotiroidie). Pierderi urinare semnificative au fost notate pentru eritropoietină (GM 30.400), cu răspuns alterat la anemie și la hipoxemie. Nivelurile reduse de testosteron plasmatic, asociate cu pierderi urinare apar tot în SN.

Tiroxina este pierdută prin urină, ca și proteinele sale fixatoare. $25(OH)D_3$ pierdut excesiv poate duce la deficiența de vitamina D în SN.

Melatonina și metaboliții săi

Melatonina este un hormon epifizar cu influență asupra funcției hipotalamohipofizare, a somnului, a pigmentării pielii și a sistemului imun. Melatonina plasmatică și excreția urinară de 6-sulfatoximelatonina 6-SM (principalul său metabolit) prezintă ritm circadian, cu niveluri maxime în cursul nopții și în primele ore ale dimineții.

Producerea de melatonină este afectată în diverse situații, ca: tulburări depresive, alcoolism, cancer de prostată, vârsta înaintată. În IRC este demonstrată o atenuare a variațiilor circadiene ale hormonului.

D. Componenți urinari anormali

Proteinuria

Valori normale: 20-100 mg/24 ore.

Glucozuria

Valori normale: sub 100 mg/24 ore.

Glucoza este reabsorbită integral în tubul contort proximal printr-un mecanism de transport activ; glicemia peste 180 mg% determină eliminarea glucozei prin rinichi, prin depășirea capacității de transport a celulelor tubulare.

Glucozuria este dozată pentru:
- depistarea unui caz nou de diabet;
- confirmarea unui caz de diabet;
- urmărirea eficienței terapiei.

Glucozuria însoțită de hiperglicemie se datorează diabetului zaharat. Alte cauze de glucozurie cu hiperglicemie sunt: hipertiroidismul, acromegalia, hiperplaziile sau tumorile corticosuprarenale, stresul, afecțiunile cerebrale, bolile hepatice, infarctul miocardic, glucozuria alimentară. Glucozuria fără hiperglicemie este întâlnită în diabetul renal, în unele boli infecțioase (scarlatină, difterie, paludism etc), în intoxicațiile cu morfină, arsen, plumb, atropină, hidrobenzen. 70% dintre gravide pot avea glucozurie fără semnificație patologică ca și glucozuria postadministrare i.v. de soluții de glucoză.

Corpii cetonici

Valori normale: absenți.

Acidul acetoacetic, acidul betahidroxibutiric și acetona reprezintă „corpii cetonici".

Acidul acetoacetic este un produs normal al metabolismului, provenind în cea mai mare parte din metabolismul grăsimilor. În mod normal, este format și metabolizat în ficat. Când metabolismul carbohidraților este alterat – exemplu: în caz de post prelungit sau diabet zaharat decompensat – concentrația sanguină în acid acetoacetic crește, prin mobilizarea excesivă a lipidelor de depozit și prin exacerbarea catabolismului acestora, care devin principala sursă de energie; fragmentele de carbon care rezultă din moleculele de lipide și proteine vor fi deviate spre a forma mari cantități de corpi cetonici. Acidul acetoacetic poate fi decarboxilat în acetonă sau poate fi redus prin intermediul dehidrogenazei (dependente de NAD) în acid betahidroxibutiric. Corpii cetonici produși în cantități anormale sunt arși de organism în țesuturile extrahepatice (cetoliză), o mică parte se elimină la nivelul plămânului (acetona) și în urină – cetonurie. Cetonuria se mai întâlnește la copii și gravide, în cazuri de „vărsături acetonemice".

Implicații clinice:
- cetoza și cetonuria apar când sunt catabolizate cantități mari de grăsimi, când este administrată o dietă hipoglucidică sau/și hiperlipidică;
- cetonuria este corelată cu: febra, anorexia, tulburările gastrointestinale, postul prelungit, postanestezie;
- circa 15% dintre bolnavii internați pentru boli acute au cetonurie fără a fi diabetici;
- cetonuria apare precoce, chiar înainte de a avea o cetonemie semnificativă;
- orice situație de stres – emoțional, fizic – care poate decompensa un diabet poate fi anunțată de cetonurie.

Hemoglobinuria

Prezența de hemoglobină liberă în urină este denumită hemoglobinurie și apare în:
- arsuri severe, extinse;
- sindrom de strivire;
- hiperpirexie;
- intoxicație cu ciuperci;
- mușcături de șarpe;
- malarie;
- irigarea lojei prostatice cu apă distilată;
- anemii hemolitice;
- hemoglobinurie paroxistică.

Când hemoglobinuria nu este însoțită de hematurie, suspectăm existența unei mioglobinurii.

Mioglobinuria

Mioglobina este proteina transportoare de oxigen la nivelul musculaturii striate.

Valori normale în urină: 0-2 mg/ml; valori normale în sânge: 30-90 mg/ml.

Creșterea valorilor mioglobinuriei este întâlnită în:

– mioglobinuria ereditară;
– deficitul de fosforilază;
– sindromul de strivire;
– distrofia musculară progresivă;
– polimiozită;
– ocluzia arterială (exemplu – infarct miocardic acut);
– electrocutare;
– intoxicația cu CO;
– insolația severă.

E. Examenul microscopic al sedimentului urinar

Examenul calitativ al urinei reprezintă proba cea mai simplă pentru evidențierea unei boli renale; oferă date comparative cu cele ale biopsiei renale.

Sedimentul organizat

Conținutul celular din sedimentul rezultat după centrifugarea urinei și îndepărtarea supernatantului se examinează la microscop, apreciindu-se existența de celule epiteliale, leucocite, hematii, cilindri, filamente de mucus, floră. Consemnarea existenței lor se face cu indicatorii: foarte rare, rare, relativ rare, frecvente, numeroase și în masă sau se folosește, consemnarea semicantitativă (număr de elemente pe câmp microscopic). În urina normală, există celule epiteliale rare (sub 5 pe câmp), leucocite rare (1-3 pe câmp), hematii foarte rare (1 la câteva câmpuri). Urina normală nu conține cilindri (sau conține eventual câțiva cilindri hialini).

a. Celulele epiteliale

Provin din descuamarea fiziologică a epiteliului căilor urinare.

După caracterele morfologice, se poate stabili proveniența lor:
- celulele rotunde indică proveniența renală, mai ales când coexistă cilindri epiteliali;
- celulele în formă de rachetă sau de umbrelă indică proveniența vezicală;
- celulele poligonale provin de obicei de la nivelul uretrei.

Apariția celulelor epiteliale grupate are întotdeauna semnificație patologică, traducând un proces inflamator intens.

b. Leucocitele

Sunt rare, intacte și izolate, cel mai adesea provenind de la nivelul căilor urinare joase. Leucocituria patologică – peste 5 leucocite/câmp – tulbură urina; semnifică o infecție urinară; concomitența cilindrilor leucocitari traduce originea parenchimatoasă. Leucocitele peroxidazopozitive Sternheimer-Malbin sunt markeri ai pielonefritei cronice.

Determinarea cantitativă a eliminării de leucocite pe unitatea de volum (proba Stansfeld – rezultat în leucocite/mm^3) sau pe unitate de volum și timp debit (proba Addis-Hamburger – leucocite/ml/min.) apreciază ca leucociturie fiziologică 4 - 5 leucocite/mm^3 sau 2.000-5.000 leucocite/ml/min.

c. Cilindrii

Se formează în tubii renali și pot fi necelulari și celulari. Matricea cilindrilor necelulari este albumina precipitată, iar a cilindrilor leucocitari proteina Tamm-Horsfall.

(1) Cilindrii hialini sunt formați dintr-un precipitat proteic; dacă pe aceștia se depune detritus celular se numesc cilindri granulari. Când cilindrul conține săruri precipitate datorită pH-ului foarte acid (de obicei urați), este numit cilindru uratic. Când depunerea pe cilindri este celulară, ei primesc denumirea celulelor care predomină: epiteliali, leucocitari, hematici. Sunt incolori și rezultă din precipitarea proteinei Tamm-Horsfall. Numărul și mărimea cilindrilor hialini depinde de intensitatea proteinuriei. Cilindrurie hialină persistentă întâlnim în leziunile glomerulare. Cilindrurie hialină temporară poate fi prezentă în stările febrile, în exercițiile fizice intense. Cilindruria hialină poate lipsi chiar în prezența unei proteinurii semnificative dacă urina este alcalină sau subizostenurică.

Cilindri granulari apar în necroza tubulară acută, în glomerulonefrita cronică, în pielonefrită, în nefroscleroza hipertensivă, în intoxicația cronică cu plumb.

(2) Cilindrii leucocitari indică existența unei pielonefrite sau a unei nefrite interstițiale.

Uneori, sunt prezenți și în glomerulopatii, dar mai puțin numeroși decât cei eritrocitari.

Leucocituria însoțită de cilindri leucocitari indică o infecție a parenchimului renal.

(3) Cilindrii eritrocitari sau hematici atestă prin prezența lor că sângele provine din rinichi și constituie dovada unei afecțiuni glomerulare acute sau cronice. În nefropatia lupică sunt însoțite de cilindri epiteliali.

(4) Cilindrii epiteliali pot apărea în sindromul nefrotic pur, în amiloidoză, în intoxicația cu metale grele, indicând o tubulopatie acută.

(5) Cilindrii ceroși sau omogeni, foarte groși, se formează probabil la sfârșitul tubilor contorți distali sau în tubii colectori. Sunt markeri ai insuficienței renale severe și apar mai ales în nefropatiile interstițiale.

Hematuria

Prezentată anterior, este apreciată calitativ ca macro- sau microscopică;

Hematuria microscopică este considerată patologică, atunci când depășește la proba Stansfeld 1 hematie/mm^3, iar la proba Addis 1.000 hematii/ml/min.

Probele funcționale renale

A. Proba de diluție

Se execută în condiții de repaus la pat; dimineața, pe nemâncate, după ce și-a golit complet vezica urinară, bolnavul ingeră, în decurs de 30-60 de minute, 1-1,5 litri apă sau ceai slab și adună urina formată timp de 4 ore, în vase separate pentru fiecare micțiune (urinează din 30 în 30 de minute sau în fiecare oră). Se determină volumul și densitatea (sau osmolaritatea) fiecărui eșantion de urină. Omul sănătos formează în 4 ore un volum de urină egal cu volumul ingerat, în primele două ore eliminându-se mai mult de jumătate din total; densitatea probelor de urină scade, înregistrându-se în unele probe valori apropiate de densitatea (1001-1003) și osmolaritatea (250-400 mOsm/1) apei. În caz de insuficiență renală severă, volumul urinei formate în 4 ore este inferior volumului ingerat, urina din primele două ore fiind aproximativ egală cu cea din ultimile două ore ale probei; densitatea nu se apropie în nici o probă de densitatea apei și rămâne relativ fixă, în jur de 1.010 (aproape de densitatea plasmei). Proba nu are specificitate, întrucât, scăderea volumului de urină eliminat în primele 4 ore poate fi condiționată de cauze extrarenale (insuficiență cardiacă, hiperaldosteronism etc.) și este contraindicată în cazul bolnavilor care prezintă HTA și semne de insuficiență cardiacă; deoarece mai mult de 90% dintre uremicii cronici sunt hipertensivi și cu fenomene de insuficiență cardiacă stângă sau globală, proba este din ce în ce mai puțin folosită.

B. Proba de concentrație

Impune o restricție importantă de lichide pentru 18 - 24 de ore; bolnavului i se permite să ingere cel mult 800 ml lichide (în care se includ și cele conținute în alimente); în zilele care preced proba, se recomandă un regim alimentar cât mai complet, bogat în proteine și, pe cât posibil, în sare. Urinele se recoltează în vase separate, la intervale de 3 - 4 ore în cursul zilei și mai rar noaptea; în fiecare eșantion se determină volumul și densitatea (sau osmolaritatea). Rinichiul sănătos elimină în acest interval mai puțin de 800 ml urină, în cel puțin o probă, înregistrându-se densități mai mari de 1.023-1.025 (respectiv, osmolarități între 800 și 1.250 m0sm/1). Scăderea capacității de concentrare este un semn de suferință tubulară primitivă sau, mai frecvent, de suferință tubulară secundară unei nefropatii interstițiale. O densitate urinară spontană > 1.017 are aceeași semnificație cu o densitate de 1.025 la proba de concentrație.

C. Clearance-ul unei substanțe

Definiție

Este volumul de plasmă (în ml) epurat de către rinichi în unitatea de timp (min.).

Formula de calcul

$$Cl\ (ml/min.) = \frac{U \times V}{P},$$

Calcularea clearance-ului se face după formula generală:

în care Cl = clearance-ul (ml/min.), P = concentrația plasmatică a substanței (mg%), U = concentrația urinară a substanței (mg%).

Utilitate

Clearance-ul este folosit pentru determinarea cantitativă a valorilor filtrării glomerulare (substanțele ideale fiind cele care apar în urină, exclusiv, ca urmare a filtrării la nivelul glomerulilor) și rareori, pentru determinarea fluxului plasmatic renal (substanțele ideale fiind cele care sunt secretate de către tubii renali la o singură trecere prin rinichi). Condițiile necesare pentru efectuarea corectă a unei determinări de clearance sunt repausul la pat (efortul fizic și ortostatismul scăzând cu 10-20% valorile reale), evacuarea completă a vezicii urinare înaintea probei și asigurarea unei diureze suficiente, relativ constante (diureze mai mici de 1,5 ml/min. reduc artificial valorile de clearance).

Pentru o substanță filtrată și secretată, Cl este mai mare decât valoarea RFG.

Pentru o substanță filtrată și reabsorbită, Cl este mai mic decât valoarea RFG. Pentru substanțe incomplet filtrate sau care sunt și secretate și reabsorbite, Cl oferă puține informații asupra mecanismelor de excreție renală.

Cl inulină

Se efectuează pentru determinarea filtrării glomerulare.

a. Caracteristicile inulinei:

- filtrare liberă la nivelul glomerulului (nu depinde de mărime, de încărcătura electrică sau de legarea de proteine plasmatice);
- nu e secretată/reabsorbită/sintetizată/metabolizată de tubii renali;
- este o substanță inertă fiziologic; nu alterează funcția renală;
- din punct de vedere biochimic, este un polimer de fructoză neutru, cu GM 2.500 daltoni;
- inertă, se poate administra i.v., nu se leagă de proteinele plasmatice și se distribuie în spațiul extracelular;
- la nivel renal este filtrată, numai glomerular; Cl inulină este independent de concentrația plasmatică a substanței;
- dezavantaj: cost mare.

Un polimer al fructozei, extras din alge, cu GM 3.000 D, numit polifructosan S, are proprietăți similare inulinei, dar are același dezavantaj al costului ridicat.

b. Metode de măsurare a inulinei în plasmă:

- precipitarea proteinelor plasmatice cu formarea unui filtrat fără proteine;
- hidroliza inulinei în fructoză;
- metode colorimetrice (variațiile glicemiei pot interfera cu testele).

c. Determinarea în urină:

Se face cu metode colorimetrice, dar urina trebuie diluată din cauza concentrației crescute a inulinei.

d. Efectuarea Cl inulină (metoda clasică):

- se determină dimineața; zilnic, bolnavului i se administrează 2.000 ml apă per os timp de 3 zile, pentru a menține un flux urinar crescut;
- administrarea inulinei în pev până când aceasta ajunge la concentrație egală în sângele arterial și venos;
- după o oră, se recoltează 3 - 4 eșantioane de urină la interval de10 - 20 de minute, prin cateterizarea vezicii urinare;
- între micțiuni se prelevează câte o probă de sânge venos;
- la sfârșitul fiecărei prelevări urinare, se practică spălarea VU cu soluție NaCl 0,9 %, apoi se introduce aer pentru a asigura o golire totală a vezicii.

RFG = Cl inulină =130-120 ml/min./1,73 m^2 (la ambele sexe între 20 și 30 de ani);

f. Cl inulina depinde de:

- mărimea rinichilor și greutatea corporală;
- vârstă: după 30 de ani, scade cu 10 ml/min. /1,73 m^2 pe decadă;
- diferite condiții fiziologice (mese, postură, efort, medicamente).

D. Alți markeri ai RFG

Endogeni: creatinină, uree.
Exogeni: substanțe marcate cu radioizotopi.

Creatinina

Valori normale: creatinina serică 0,8 - 1,2 mg/dl (se înmulțește cu 0,088 pentru a obține mmol/l). Creșterea bilirubinei indirecte peste 5 mg/dl scade creatinina serică cu 0,1 - 0,5 mg/dl. Clcr variază la 20 - 30 de ani B/F între 140 și 125 ml/min/ 1,73 m^2 (cu o variație de 15% între indivizi).

a. Sursă: masa musculară (prin conversia neenzimatică a creatinei și a fosfocreatinei), deci depinde de masa musculară care este influențată de vârstă și greutate. Bolile asociate cu reducerea masei musculare determină scăderea generării și excreției creatininei. Este importantă și ingestia de creatină (carnea conține 3,5 - 5 mg creatină/gram); eliminarea creatinei din dietă determină scăderea excreției de creatinină până la 30 %. Prepararea cărnii transformă creatina în creatinină, care se absoarbe rapid în tractul digestiv (nu și carnea negătită).

b. Excreția renală

Creatinina are GM mică (113 daltoni). Nu se leagă de proteine, ca urmare este filtrată liber la nivel glomerular. E secretată la nivelul TCP (cimetidina, trimetoprim, probenecid, florizina scad secreția tubulară prin competiție). Excreția totală a creatininei la nivel renal:

Ucr x V = RFG x Pcr + TScr, deci Clcr = RFG + TScr/Pcr,

unde:

Ucr = excreția urinară a creatininei;
V = volumul urinar;
RFG = rata filtrării glomerulare;
Pcr = concentrația plasmatică a creatininei;
TScr = secreția tubulară a creatininei.

Clearance-ul de creatinină este mai mare decât RFG la orice nivel al funcției renale. Diferența între determinări este de aproximativ 10 - 40 ml/ min./1,73 m^2. La RFG 40 - 80 ml/min./1,73 m^2, diferența este mai mare. La RFG < 40, diferența

este mai mică. În bolile renale, secreţia tubulară a creatininei (TScr) variază: în perioadele de remisiune ale GNA, TScr scade, iar în agravare creşte. Reabsorbţia creatininei apare numai la oligurici cu diabet zaharat sau cu insuficienţă cardiacă congestivă; la aceştia, Clcr are valori mai mici decât RFG, mecanismul fiind reprezentat de difuziunea pasivă din lumenul tubular în sânge.

c. Eliminare extrarenală

La persoane cu funcţie renală normală, creatinina se excretă numai renal. La bolnavii cu IRC, până la 2/3 din creatinină se poate elimina extrarenal, fiind degradată de către microorganismele intestinale.

Clcr, deşi mai mare decât RFG cu circa 20% (Clcr = RFG + TScr/Pcr) este folosit ca indicator al RFG.

Măsurarea creatininei serice prin metoda Jaffe supraestimează valoarea reală a creatininei cu aproximativ 20% (valori de 1,6-1,9 mg%), deoarece reacţia e modificată şi de glucoză, proteine, acetat.

d. Creatinina serică ca marker al RFG

RFG = (producţia de creatinină - excreţia extrarenală cr - TScr)/Pcr

unde:

RFG = rata filtrării glomerulare;

TScr = secreţia tubulară a creatininei

Deoarece excreţia extrarenală a creatininei şi TScr sunt variabile, nu se poate aprecia exact RFG după creatinina sanguină. Totuşi, se admite în practică, că eliminarea extrarenală şi TScr sunt nesemnificative, deci Pcr = Prod cr/RFG.

Formula de calcul:

Clcr (ml/min.) = (140 - vârsta) x G (kg)/creatinina sanguină (mg/dl) x 72

Dezavantajele acestei formule sunt: greutatea corporală poate excede masa musculară; poate fi aplicată dacă bolnavul este într-o stare stabilă a metabolismului creatininei.

Ureea

Ureea este produsul final al catabolismului proteic, constituind >50% din solviţii urinari şi >90% din azotul urinar. Eliminarea ureei este renală şi extrarenală (la nivelul intestinului e transformată în $CO_2 + NH_4^+$, care ajung prin vena portă la ficat, unde sunt transformaţi în uree). Ureea are GM mică (60 daltoni); este filtrată liber în glomeruli; este reabsorbită în TCP şi TCD (reabsorbţia este strâns legată de reabsorbţia apei); în TCP se reabsoarbe o cantitate crescută din ureea filtrată, indiferent de diureză; în TC se reabsoarbe în prezenţa ADH; Cl uree are valori mai mici decât RFG (datorită reabsorbţiei). Raportul dintre Cl uree/RFG ajunge până la 0,65 în poliurie şi până la 0,35 în oligurie. La pacienţii cu IRC (RFG < 20 ml/min./1,73 m^2), raportul Cl uree/RFG este crescut (0,7-0,9) şi nu este influenţat de diureză. Cl uree nu este un marker bun al RFG, deoarece depinde de rata catabolismului proteic (producţia), iar excreţia depinde de statusul de diureză; există şi excreţie extrarenală. La bolnavii cu RFG < 15 ml/min./1,73 m^2, media dintre Cl uree + Clcr este aproximativ egală cu valoarea RFG (orientativ). La persoanele normocatabolice, care ingeră o dietă normală, o uree normală semnifică o funcţie renală normală. La gravidele din aceeaşi categorie de persoane, ureea sanguină are valori mai mici decât normal (RFG este crescută). La persoane cu hipersecreţie de ADH, ureea este scăzută (indică RFG crescută). Ureea sanguină crescută arată RFG scăzută, dar nu poate da o măsură exactă a RFG. Practic, un marker bun ar fi raportul uree sanguină/creatinină, sanguină care este în mod normal de 10. Într-o scădere acută a RFG, însoţită de scăderea volumului urinar (deshidratare, ischemie renală, obstrucţie renală acută, GNA), ureea sanguină creşte mai mult decât creatinina sanguină şi raportul uree sanguină/creatinină sanguină creşte la 20 - 30.

E. Markeri radioizotopici ai RFG

Nici unul nu este la fel de „ideal“ ca inulina, dar sunt mai uşor de administrat, de măsurat; iradierea este scăzută (mai mică decât la un examen radiologic standard) şi pot fi folosiţi şi la gravide.

125I – iothalamate (GM 614 D)

– secreţie tubulară foarte mică;
– legare de proteine sub 5%;
– trebuie administrate soluţie Lugol sau iod înainte de efectuarea testului, pentru a bloca preluarea iodului de către tiroidă;
– se administrează o singură doză de 20 - 35 microCi;
– este costisitor.

99mTc – DTPA (acid dietilen triamino pentaacetic) – GM 393 D

– se foloseşte frecvent pentru scanning;
– legare de proteine 4 - 10%.

51Cr – EDTA (GM 292 D)

– nu se leagă de proteine;
– se filtrează liber glomerular;
– costisitor.

Implicaţii practice ale măsurării RFG

Ideală ar fi măsurarea RFG prin Cl inulină sau prin metode radioizotopice, dar acestea sunt greu de efectuat pentru măsurarea în dinamică a funcţiei renale. În practică, ca ghid, se foloseşte creatinina sanguină.

F. Probele de acidifiere a urinei

Se realizează prin administrarea unor doze standard de acizi sau săruri „acidifiante" și determinarea excreției urinare maxime în valori absolute și comparative cu răspunsul fiziologic al rinichiului normal. Testul clasic de acidifiere provocată a urinei prin administrarea de clorură de amoniu (NH_4Cl) explorează cantitativ capacitatea tubilor de a-și crește adaptativ producția de amoniu în condițiile solicitării create de o acidoză metabolică importantă și prelungită.

Valorile normale (după administrarea a 7g de NH_4Cl/zi, timp de 5 zile) ale amoniului urinar depășesc 80 - 100 mg/dl.

Sindroamele renale

A. Sindromul nefritic acut

Definiție: complex de manifestări clinice, urinare și funcționale renale, rezultat al leziunilor renale ce interesează inițial sau predominant glomerulii.

Patogenia imună:
- este demonstrată pentru majoritatea leziunilor glomerulare acute sau cronice;
- este considerată mecanism patogenic esențial al glomerulonefritelor.

Au fost identificate două tipuri de mecanisme umorale prin care se produc glomerulonefritele:
- anticorpi antimembrană bazală glomerulară, detectați în imunofluorescență sub formă de depozite lineare de imunoglobuline (asociate sau nu cu complement) de-a lungul pereților capilarelor glomerulare;
- complexe imune circulante, depozitate în glomeruli, detectabili în imunofluorescență sub formă de depozite discontinue, granulare, de imunoglobuline și complement.

Fiziopatologia are ca mecanisme:

- constituirea unor obstrucții vasculare regionale cu consecințe hemodinamice intrarenale și sistemice;
- modificările hemodinamice pot fi amplificate sau diminuate prin scăderea presiunii oncotice, prin anemia secundară, prin hiperactivitatea simpatică, prin hipertensiunea arterială etc.;
- anomaliile funcției renale rezultate din disfuncționalitatea nefronilor lezați și a reacțiilor adaptative din nefronii funcționali restanți, în condițiile reducerii numărului lor și a modificărilor hemodinamicii intrarenale;
- manifestările clinice rezultă din interrelațiile leziunilor glomerulare de diferite tipuri, din severitatea și durata lor, din consecințele lor funcționale și din acțiunea unor factori sistemici circulatori, nervoși și umorali.

Semiologia sindromului glomerular acut

a. Simptome și semne clinice

(1) Debut acut după 10 - 14 zile de la o angină acută sau de la o altă infecție streptococică, prin:
- hematurie;
- hipertensiune arterială;
- proteinurie;
- retenție de apă și sodiu;
- evoluție obișnuită spre vindecare spontană.

(2) Hematuria
- de regulă macroscopică, poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei suferințe glomerulare acute;
- nu există sindrom nefritic acut fără hematurie macroscopică sau microscopică.

(3) Edemul renal
- principală manifestare clinică în forma acută a sindromului nefritic;
- este una din expresiile hipervolemiei;
- nu este dependent de nivelul proteinuriei, ci de oligoanuria inițială;
- instalare rapidă, brutală;
- regresie spontană după vindecarea leziunilor glomerulare.

(4) Hipertensiunea arterială
- cvasiregulă în sindromul nefritic acut;
- este sistolo-diastolică;
- maxima nu depășește 200 mmHg;
- corelată clinic cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin și paraclinic cu hematuria;
- ameliorare/dispariție corelate cu regresiunea leziunilor;
- participă ca factor primordial în apariția fenomenelor de insuficiență ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

(5) Tulburări de diureză
- oliguria inițială – sindromul nefritic acut poate debuta ca sindrom de IRA;
- când boala debutează anuric și când oligoanuria persistă – prognostic nefavorabil;
- se pot corela cu intoxicația uremică, dezordinile hidroelectrolitice și acido-bazice ale unui posibil sindrom de insuficiență renală acută.

b. Semne urinare
(1) Proteinuria
– valori obişnuite: 1-3 g/litru;
– originea glomerulară a proteinuriei este certă la valori mai mari de 3 g/zi;
– este neselectivă;
– rareori, are rang nefrotic.
(2) Cilindruria
– însoţeşte proteinuria (cilindri hialini) şi hematuria (cilindri eritrocitari).
(3) Hematuria
– coexistenţa cu cilindruria eritrocitară sau aspectul dismorfic al eritrocitelor traduce originea sa înaltă, glomerulară;
– uneori, este unica manifestare a sindromului nefritic acut.

c. Semne funcţionale renale
– scăderea valorilor filtrării glomerulare (măsurată prin clearance-ul creatininei);
– este semn funcţional pasager;
– densitatea urinară spontană este normală;
– valorile peste 1.020 ale densităţii urinare spontane sugerează o proteinurie masivă.

d. Semne bioumorale:
– creşterea retenţiei azotate este moderată şi pasageră; este corelată cu durata şi severitatea oligoanuriei; revine la normal în decurs de 6 - 8 săptămâni;
– scăderea globală a complementului şi a componentei C3;
– creşterea titrului ASLO peste 200 unităţi (ca şi a antistreptokinazei, antihialuronidazei, anti DNA-azei etc.) cu revenire la normal după 4-12 săptămâni, ca indicator biologic al infecţiei streptococice recente;
– prezenţa în secreţiile faringiene sau cutanate a streptococilor din grupa A;
– descoperirea în urină a unor cantităţi crescute de produşi de degradare a fibrinei;
– evidenţierea crioglobulinelor circulante;
– hiperinoză;
– proteina C reactivă prezentă;
– hiperalfa 2 globulinemie.

Profilul funcţional glomerular al suferinţei renale

Rezultă din discrepanţa scăderii clearance-ului creatininei endogene în condiţiile păstrării capacităţii de concentrare (urine cu densităţi normale şi natriureză redusă).

Cauzele sindromului nefritic acut

– glomerulonefrite acute poststreptococice;
– alte glomerulonefrite acute bacteriene, virale şi parazitare;
– leziuni glomerulare acute în lupusul eritematos diseminat, în purpura Henoch-Schönlein, în PAN, în sindrom Goodpasture, în sindromul hemolitic uremic etc.;
– nefropatia gravidică;
– glomerulonefrita cu depozite de IgA, IgM;
– glomerulonefrita proliferativă mezangială.

B. Sindromul nefritic cronic

Tipuri

În funcţie de predominanţa HTA sau a edemelor şi de rapiditatea evoluţiei spre insuficienţă renală cronică sunt descrise patru tipuri clinice de sindrom nefritic cronic:
– forma vasculară – cu HTA (proteinurie < 3,5 g/zi);
– forma cu sindrom nefrotic – cu edeme (proteinurie > 3,5 g/zi fără HTA);
– forma mixtă – cu HTA şi edeme (ca un sindrom nefrotic impur);
– forma rapid progresivă – IRC terminală în 6 luni-2 ani.

N.B. numai 1/4 din sindroamele nefritice cronice au în antecedente un sindrom nefritic acut.

Semne urinare

a. Hematuria
– este spontană, persistentă, microscopică;
– accentuată de efort, de badijonarea faringelui sau de afecţiuni intercurente;
– e însoţită rar de cilindrurie eritrocitară (în acutizări);
– hematiile sunt dismorfice;
– corelată cu HTA;
– devine macroscopică în acutizări sau în maladia Berger;
– indicator al evolutivităţii afecţiunii;
– indicator al leziunilor proliferative şi corticorezistenţei.

b. Proteinuria
– absenţa ei poate exclude diagnosticul de sindrom nefritic cronic;
– persistentă;
– valori de 0,5 - 2 g/zi;
– creşte în acutizări;
– scade cantitativ după apariţia sindromului de insuficienţă renală cronică;
– scăderea spontană sau după corticoterapie indică o posibilă vindecare;

– scade cantitativ după AINS, IEC, dar revine la valoarea inițială la întreruperea tratamentului;
– este neselectivă;
– ca regulă generală, are aceeași semnificație ca și hematuria.

c. Cilindruria
– însoțește proteinuria și hematuria;
– poate lipsi în afara acutizărilor;
– cilindri ceroși și giganți apar odată cu insuficiența renală cronică.

Semne clinice

a. Hipertensiunea arterială
– sistolo-diastolică;
– apare precoce și este agravată de apariția insuficienței renale cronice.

b. Edemele
– lipsesc în sindromul nefritic cronic;
– proteinurie nonnefrotică + edeme la un glomerular cronic semnifică:
  – acutizarea leziunilor renale;
  – insuficiență cardiacă;
  – dietă hipoproteică prelungită;
  – aport excesiv de sare;
  – insuficiență renală acută;
  – insuficiență renală cronică în stadiul final.

c. Tulburările de diureză
– oliguria în fazele de acutizare;
– poliuria ca prim mecanism de compensare a unei insuficiențe renale cronice;
– nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice;
– poliuria ca semn de vindecare a leziunilor glomerulare.

d. Tulburările de micțiune
Nu sunt prezente în glomerulopatii, decât prin supraadăugarea unei infecții urinare joase.

4. Reducerea capacității funcționale renale
– clearance-ul creatininei scade la < 75% NFA; densitatea urinară se menține normală la > 50% NFA.

Cauzele sindromului glomerular cronic

– glomerulonefrita cronică poststreptococică;
– alte glomerulonefrite cronice infecțioase;
– glomerulonefrite cronice primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG, hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc.

C. Sindromul nefritic cronic acutizat

– lipsa intervalului liber (acutizarea se produce intrainfecțios);
– lipsa stigmatelor infecției streptococice (apar după 2-3 săptămâni);
– retenția azotată poate avea valori mari care nu scad după reluarea diurezei;
– diagnostic de certitudine prin PBR.

D. Sindromul glomerular rapid progresiv

Debut, evoluție ca sindromul nefritic acut, la care se adaugă:
– evoluție rapidă spre insuficiență renală terminală;
– frecvent, are ca substrat morfologic proliferarea extracapilară.

Cauzele sindromului glomerular rapid progresiv:
– glomerulonefrite poststreptococice cu evoluție subacută și alte glomerulonefrite infecțioase;
– glomerulonefrită idiopatică extracapilară;
– leziuni glomerulare din boli de sistem (sindrom Goodpasture, PAN etc.).

E. Sindromul nefrotic (SN)

Definiție

Manifestări clinice, urinare și umorale secundare proteinuriei masive (peste 3,5 g/1,73 m^2/24 ore).

Patogenie

Elementul morfofuncțional comun sindromului nefrotic, indiferent de etiologie, este hiperpermeabilitatea membranei glomerulare, tradusă prin proteinurie excesivă. Sindromul nefrotic este un sindrom glomerular acut în care predomină elementul caracteristic și sindromului nefritic acut, adică proteinuria. Sindroamele nefrotice secundare glomerulonefritelor sau unor boli sistemice au patogenia glomerulopatiilor descrise la sindromul nefritic acut. Sindroamele nefrotice primitive au aceeași etiologie necunoscută ca și glomerulopatiile primitive. Astfel, clasificarea SN în primitive

și secundare este arbitrară: în ambele situații, etiologia este discutabilă: spunem că un SN însoțește un neoplasm, nu spunem că neoplasmul este agentul etiologic al SN; același lucru este adevărat și în majoritatea „cauzelor" sindromului nefritic acut. Clasificarea SN în „pure" (care nu au decât proteinurie) și „impure" (care asociază proteinuriei hematuria, HTA, IRC) este inutilă, deoarece SN impure nu sunt altceva decât, sindroame nefritice forme mixte (asociere de proteinurie nefrotică cu HTA sau/și hematurie).

SN pur acut este un sindrom nefritic „sărac": îi lipsesc hematuria, HTA; elementele sale caracteristice – hiperlipemia, hipoproteinemia, hiposerinemia – se datorează proteinuriei masive.

Fiziopatologie

a. Proteinuria

Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteinele plasmatice este tulburarea fundamentală din SN. La baza acestei tulburări stă alterarea funcției de barieră electrică și/sau dimensională a MBG. Pierderea de proteine în urină depinde atât de mărimea și încărcătura electrică ale moleculei proteice, cât și de natura defectului de permselectivitate. Albumina este încărcată electronegativ și se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecțiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulilor și defecte ale barierei dimensionale, se pierd în urină atât albumina, cât și proteine mai mari (IgG).

Rata excreției de proteine este influențată de rata filtrării glomerulare (RFG), de fluxul plasmatic renal, de activitatea sistemului renină – angiotensină, de sinteza și concentrația plasmatică a albuminei, de aportul proteic. De aceea, exprimarea cantitativă a proteinuriei (g/zi) nu evidențiază importanța diferiților factori care influențează proteinuria. Scăderea marcată a concentrației albuminei serice e însoțită de scăderea proteinuriei și invers, administrarea i.v. de albumină e însoțită de creșterea proteinuriei; este mai fidelă exprimarea proteinuriei în rate de clearance pentru proteinele specifice. Anumite medicamente, prin efectul asupra rezistenței vasculare capilare pre- și postglomerulare, pot influența magnitudinea proteinuriei; AINS și IEC scad proteinuria, mai ales administrate la bolnavi cu depleție de sare. Beta blocantele au același efect de scădere a proteinuriei, dar de mică intensitate; prednisolonul crește permeabilitatea glomerulară pentru proteine. Gravitatea leziunilor glomerulare ar fi corelată cu selectivitatea MBG, indice exprimat ca o funcție de mărimea/greutatea moleculară a proteinelor filtrate (selectivitatea = raportul IgG/transferină urinare). În aprecierea gravității unei proteinurii trebuie ținut cont și de importanța hematuriei, deoarece urina hipotonă poate determina liza hematiilor, antrenând o falsă creștere a proteinuriei.

b. Hipoalbuminemia. Hipoproteinemia

Pierderile urinare de albumină produc stimularea sintezei de albumină, compensând astfel, parțial trecerea albuminei în urină și în spațiul interstițial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. Scăderea presiunii oncotice a plasmei datorită hipoalbuminemiei în sinusoidele hepatice este stimulul sintezei de albumină. O dietă bogată în proteine nu corectează albuminemia, deoarece crește pierderile urinare. Pe de altă parte, o dietă săracă în proteine asociată cu administrarea de IEC scade excreția proteică și tinde să normalizeze albumina plasmatică, prin efect direct pe circulația capilară glomerulară.

IgG sunt scăzute în ser, gradul scăderii necorelându-se cu magnitudinea pierderilor (exemplu: în glomerulopatia cu leziuni minime IgG sunt scăzute în ciuda pierderilor urinare foarte mici); pe lângă pierderile renale intervin și inhibiția sintezei, și creșterea excreției fracționale extrarenale. IgA, IgM, IgE sunt normale, factorul B este scăzut, Clq, C2, C8, C9 pot fi scăzute, restul fracțiunilor fiind normale sau chiar crescute. Pierderea proteinelor care leagă hormonii (colecalciferol binding-protein, tiroxin binding-protein) poate influența relația dintre fracția liberă, activă a hormonilor și fracția legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterări ale distribuției hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindrom Cushing mai rapid decât nonnefroticii. Fibrinogenul poate fi crescut, ca și factorii V, VII, VIII, X ai coagulării.

Antitrombina III este scăzută în hipoproteinemiile severe, proteinele C și S, deși normale ca și concentrație, au activitate redusă; antiplasmina, activatorul plasminogenului și factorii stimulatori ai sintezei endoteliale de prostaciclină au niveluri reduse. Ca urmare, activitatea procoagulantă este crescută, la aceasta adăugându-se disfuncția endotelială, creșterea numărului și adezivității trombocitelor, creșterea vâscozității sanguine și hiperlipidemia. Pierderea urinară de transferină, de ceruloplasmină și de proteină care leagă zincul contribuie la deficiențe ale fierului, cuprului, respectiv zincului. Aceste deficiențe pot interfera cu producția eritrocitelor sau cu funcția unor enzime. Deficiența de transferină duce la anemie microcitară rezistentă la tratamentul cu fier. Pierderea de eritropoietină prin urină contribuie și ea la anemie. Deficiența de zinc e însoțită de cicatrizări deficitare ale plăgilor, impotență, tulburări ale

imunităţii celulare. Scade nivelul transcortinei, reninei, lecitin-colesterol-acil-transferazei (LCAT), orosomucoidului.

c. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia din sindromul nefrotic se caracterizează prin alterări ale tuturor claselor de lipoproteine în ceea ce priveşte concentraţia lor plasmatică, compoziţia şi rata de metabolizare. Sunt crescute raporturile colesterol/trigliceride şi lipide/apolipoproteine. Nivelul seric al colesterolului total, al fosfolipidelor şi al trigliceridelor este crescut.

Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) şi intermediară (IDL) sunt crescute, HDL sunt normale, VLDL sunt crescute, apărând un profil de tip IIa şi IIb în 60% dintre cazuri, tip V în 30% dintre cazuri, tip III şi IV în 10% dintre cazuri. Apolipoproteinele B, CII, E şi raportul apolipoproteina CIII/apolipoproteina CII sunt crescute. Între gradul hipoalbuminemiei, scăderea presiunii oncotice şi nivelul seric al trigliceridelor şi colesterolului există o relaţie de proporţionalitate inversă. Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminemiei şi poate persista după diminuarea/dispariţia acesteia.

Patogenie: sunt crescute atât sinteza lipidelor, cât şi cea a lipoproteinelor; îndepărtarea lipidelor din circulaţie este scăzută. Nu se cunosc factorii care stimulează creşterea sintezei lipidelor şi a apolipoproteinelor (scăderea albuminei plasmatice sau creşterea acizilor graşi liberi ?). Catabolizarea lipoproteinelor bogate în TG, a chilomicronilor şi a VLDL este scăzută, ca urmare a proteinuriei (prin urină se pierde lipoprotein-lipaza – enzima care catabolizează aceste lipoproteine). Conversia în periferie a VLDL în LDL este scăzută din cauza deficienţei de lecitin-colesterol-acil-transferază, a conţinutului redus de apo-CII (activatorul LCAT), din cauza deficitului de cofactori (orosomucoid) sau acumulării de acizi graşi şi lecitină. HDL se pierd în urină, raportul LDL/HDL fiind crescut. În mod normal, HDL modulează catabolismul LDL şi al chilomicronilor; în sindromul nefrotic s-a demonstrat ca HDL funcţionează anormal, ceea ce duce la scăderea catabolizarii LDL şi a chilomicronilor.

d. Homeostazia sodiului şi mecanismul formării edemelor

Iniţial, presiunea oncotică interstiţială scade mai mult decât cea intravasculară, proces care, împreună cu creşterea fluxului limfatic, se opune formării edemelor. Atunci când presiunea oncotică scade sub 8 mmHg, fluxul este dirijat spre interstiţiu. Pacienţii cu leziuni minime au RFG normală şi hipovolemie, ceea ce duce la activarea sistemului renină - angiotensină - aldosteron (SRA), a sistemului nervos simpatic şi la hipersecreţie de ADH cu retenţie de sodiu şi apă. Pacienţii cu modificări structurale glomerulare au RFG scăzută, hipervolemie, SRA inhibat; în acest caz, retenţia primară de sodiu la nivel renal este implicată, alături de hipoalbuminemie, în formarea edemelor.

e. Metabolismul vitaminei D

25(OH) vitamina D circulă în sânge legată de o inter-alfa-globulină numită vitamin D binding - protein; are o GM (58.000) mai mică decât a albuminei (69.000); de aceea, atât vitamin D binding protein, cât şi 25(OH) vitamina D se pierd în urina pacienţilor cu SN. Nivelul seric al 25(OH)D este scăzut în SN şi există o relaţie invers proporţională între nivelul seric al acestui metabolit şi mărimea proteinuriei. Scăderea spontană sau postterapeutică a proteinuriei e însoţită de revenirea la normal a 25(OH) vitaminei D. 1,25$(OH)_2$ vitamina D şi 24,25$(OH)_2$ vitamina D_2 pot fi scăzute sau normale; aceasta depinde de gradul scăderii în ser a precursorului lor 25(OH) vitamina D, gradul pierderii lor în urină, prezenţa sau absenţa unei capacităţi scăzute de producţie secundare afectării tubulare renale prin proteinuria mare.

Homeostazia calciului

Pacienţii cu SN prezintă rezistenţă scheletică la acţiunea calcemică a PTH; absorbţia intestinală a Ca poate fi normală sau scăzută. Ambele defecte sunt secundare deficitului de vitamină D şi ambele duc la un nivel seric scăzut al Ca. Scăderea Ca în SN se datoreşte scăderii Ca ionizat şi a Ca legat de proteine (secundare hipoalbuminemiei).

Semiologia sindromului nefrotic

a. Simptomele şi semnele clinice

(1) Edemul

– este simptomul şi semnul clinic obligatoriu;
– de la discrete edeme palpebrale la anasarcă;
– caracteristicile clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă uşor godeu.

(2) Oliguria

– apare în perioada de constituire a edemului;
– densitatea urinară este crescută datorită proteinuriei.

(3) Simptomele şi semnele generale

– paloare, astenie, inapetenţă, cefalee, tulburări psihice, stare subfebrilă, uneori, discretă hepatosplenomegalie.

(4) Hipertensiunea arterială

– lipseşte în SN pure.

(5) Crizele nefrotice
- sunt accese dureroase abdominale;
- survin cu ocazia puseelor edematoase;
- sunt însoțite de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism și constipație, febră și leucocitoză;
- dispar spontan după 24 - 48 ore.

(6) Infecțiile
- etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecții urinare, septicemii);
- favorizate de carența de imunoglobuline.

(7) Trombozele venoase
- localizări variabile (cea mai discutată este tromboza de venă renală);
- condiționate de agravarea bruscă a hipovolemiei și a hiperlipemiei.

(8) Semne de carență proteică
- apar în SN cu evoluție prelungită și proteinurie masivă;
- agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite;
- pierdere ponderală, deseori mascată de edeme;
- reducerea masei musculare;
- tulburări trofice cutanate, ale mucoaselor și fanerelor (piele uscată, subțiată, cheiloză, ragade labiale și comisurale, păr uscat, casant, unghii friabile cu striuri albe longitudinale);
- tulburări de creștere la copil;
- demineralizare osoasă, osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase;
- pierderea anumitor proteine transportoare și tisulare; secundar: anemie feriprivă, tulburări nervoase, gușă cu sau fără hipotiroidie.

(9) Xantoamele și xantelasma
- sunt corelate cu hiperlipemia și cu hipercolesterolemia.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria
- minimum 3,5 g/24 ore/1,73 m^2;
- obișnuit, valori de 5 - 10 g/24 ore; maximum descris în literatură: 72 g/24 ore;
- proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii;
- calitativ, proteinuria se clasifică în „selectivă" și „neselectivă";
- în proteinuria selectivă, electroforeza urinară indică prezența aproape exclusivă de albumină și a unor globuline cum ar fi: siderofilina și unele α2-globuline; este prezentă în SN pur, corticosensibil;
- în proteinuria neselectivă sunt prezente toate fracțiunile globulinice ale plasmei și gamaglobulinele cu greutate moleculară crescută (traseul electroforetic identic cu cel al plasmei); este prezentă în sindromul nefrotic impur, corticorezistent.

(2) Lipuria
- corelată cu hiperlipemia;
- nu depășește 1 g/24 ore.

(3) Sedimentul urinar
- absența hematiilor sau a leucocitelor în SN pur;
- sunt prezenți cilindri hialini, granuloși sau grăsoși;
- în lumina polarizată se observă cristale birefringente (esteri de colesterol).

(4) Modificările electroliților urinari
- scăderea Na și creșterea eliminării K sunt dependente de hiperaldosteronism.

c. Semne umorale

(1) Hipoproteinemie cu hipoalbuminemie
proteinemia are valori sub 6 g%;
- scad predominant albuminele (sub 3 g%);
- raportul serine/globuline este subunitar;
- alfa 2 globulinele sunt crescute;
- imunoelectroforeza evidențiază scăderea importantă a siderofilinei;
- gamaglobulinele sunt normale procentual, reduse în valori absolute (mai ales IgG);
- valori normale sau crescute ale gamaglobulinelor se constată în unele SN secundare (amiloidoză, LED, mielom).

(2) Hiperlipemia cu hipercolesterolemie
- valorile lipemiei depășesc 1500 mg%;
- colesterolemie peste 300 mg%;
- creșterea interesează toate fracțiunile lipidelor plasmatice;
- la electroforeză: cresc betalipoproteinele și scad alfalipoproteinele;
- SN din LES evoluează cu normolipemie.

(3) Markeri ai inflamației
- hiperinoză – fibrinogen peste 800 mg%;
- VSH crescut (+ anemie hipocromă, hiposideremie).

(4) Diselectrolitemii în SN
- hiponatremie cu creșterea Na total;
- potasemia are valori normale sau ușor scăzute, datorită pierderilor urinare produse sub acțiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar și a tratamentului diuretic sau cortizonic;
- hiperpotasemia este rară, secundară unei oligurii severe.

(5) Explorarea stării funcționale a rinichilor
- disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur.

d. Biopsia renală

SN reprezintă mai mult de 90% dintre cazurile cărora li se efectuează PBR.

Particularitățile semiologice ale principalelor tipuri de SN

(1) Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică)
– întâlnit predominant la copil;
– sindrom nefrotic pur, corticosensibil;
– morfologic – fuziunea proceselor pediculate ale podocitelor.

(2) SN din glomerulonefritele cronice primitive
– întâlnit predominant la adult;
– de regulă, SN impur, corticorezistent.

(3) SN din glomerulonefritele poststreptococice
– apare atât în faza acută, cât și în cea cronică a bolii;
– în GNA este rar, de regulă impur.

(4) SN din glomeruloscleroza diabetică
– apare după 15-20 de ani de evoluție a diabetului zaharat;
– SN impur;
– dislipidemie severă.

(5) SN din amiloidoza renală
– SN impur;
– nefromegalie bilaterală;
– poliurie;
– hipergamaglobulinemie.

(6) SN din lupusul eritematos diseminat
– SN impur;
– sediment urinar „telescopat";
– hipergamaglobulinemie;
– alfa-1-globulinele scăzute;
– absența dislipidemiei;
– evoluție rapidă spre IRC;
– una din puținele situații în care un SN impur este frecvent corticosensibil;
– una din puținele situații, în care corticoterapia este indicată și eficientă chiar la valori foarte mari ale creatininemiei.

Clasificarea și cauzele SN

(1) Sindroame nefrotice primitive
– SN cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidă);
– SN cu leziuni de GNC proliferativă;
– SN cu leziuni de GNC membranoasă;
– SN cu leziuni de GNC membrano-proliferativă (mezangio-capilară);
– SN ereditare.

(2) Sindroame nefrotice secundare
– SN în nefropatii cu etiologie cunoscută (GNA și cronice poststreptococice, pielonefrită, nefropatie gravidică).
– SN în boli generale (diabet zaharat, amiloidoză, lupus eritematos diseminat, purpură reumatoidă, alte colagenoze, boală Hodgkin, reticuloze, mielom multiplu, purpură Waldenström, anemii hemolitice).
– SN în boli neoplazice (sindrom paraneoplazic).
– SN mecanice (tromboza venelor renale, pericardită constrictivă, insuficiență cardiacă congestivă).
– SN în infecții și parazitoze (sifilis, malarie);
– SN toxice și alergice (după administrare de seruri și vaccinuri, înțepături de insecte, mușcături de șerpi, alergie alimentară, parazitoze, diferite medicamente: săruri de aur, mercur, bismut, penicilină, penicilamină, fenilbutazonă, anticoagulante etc.).

F. Sindromul nefropatiilor interstițiale

Definiție

Complex de semne urinare, funcționale renale, clinice și radiologice, care apare în bolile renale cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul interstițiului renal.

Patogenie

– locul prim este ocupat de NI infecțioase, care afectează rinichiul pe cale ascendentă;
– mecanismele de tip imun (sau de tip toxicoalergic) reprezintă modalitatea afectării interstițiului în cazul administrării unor medicamente sau intrainfecțios;
– refluxul vezicoureteral și obstrucția tractului ureteral reprezintă elemente esențiale ale evoluției ascendente a unei infecții urinare; în același timp, ele pot produce – în absența infecției – leziuni interstițiale;
– acumularea unor substanțe în interstițiul medular, consecință directă a gradientului de concentrare corticopapilar, explică constituirea unor leziuni interstițiale prin iritația produsă de depunerea unor cristale de calciu, acid uric, a produșilor de metabolizare a unor medicamente (analgezice) etc.
– patogenia nefropatiei endemice este necunoscută.

Fiziopatologie și semiologie

– leziunile interstițiale modifică funcționalitatea rinichiului, prin leziunile tubulare de acompaniament;

– primul semn paraclinic este tulburarea de concentrare a urinei;
– al doilea semn paraclinic este tulburarea hidroelectrolitică, tradusă prin modificări ale ionogramei sanguine și urinare, și prin dezechilibru acidobazic;
– al treilea semn clinic și paraclinic depinde de porțiunea tubulară afectată și se manifestă prin aminoacidurie, poliurie, glicozurie.

(a) Sindromul acut

(1) infecțios, evoluează cu stare toxică, leucociturie, bacteriurie, cilindrurie leucocitară, proteinurie sub 1 g/zi, dar nu lezează semnificativ funcția tubulară;

(2) imunoalergic și toxic, evoluează cu oligoanurie, tulburare a funcției de concentrare, proteinurie sub 1 g/zi.

(b) Sindromul cronic

(1) infecțios, evoluează latent sau cu pusee spre IRC; proteinuria este minimă, leucocituria este persistentă sau poate fi provocată prin pyrogen-test, bacteriuria este intermitentă, ca și cilindruria leucocitară. Semnul clinic esențial pentru a-l diferenția de o infecție a tractului urinar este prezența tulburărilor de concentrare a urinei (eventual și proteinuria de tip tubular); asimetria leziunilor este încă un argument pentru reflux vezico-ureteral/obstrucție ca factori patogenici ai pielonefritei cronice;

(2) imunoalergic și toxic, evoluează cu tulburarea capacității de concentrare, proteinurie tubulară, poliurie, diselectrolitemii, aminoacidurie, glicozurie etc.

Particularitățile nefropatiei interstițiale acute (NIAc)

a. Semne clinice
– manifestări de tip infecțios sau/și de tip toxic-alergic: stare toxică, erupții cutanate etc.; dureri lombare frecvent bilaterale în NIAc infecțioasă;
– tulburări de micțiune în NIAc infecțioasă;
– sindrom de insuficiență renală acută în NIAc imunoalergică;
– azotemie extrarenală în NIAc infecțioasă (datorită stării toxice).

b. Semne urinare și umorale
– leucociturie + bacteriurie în NIAc infecțioasă;
– proteinurie mică, de tip tubular;
– semnele umorale de inflamație (leucocitoză, VSH crescut) sau de hipersensibilizare (eozinofilie) +/- retenție azotată în funcție de etiologia și de gradul afectării funcției renale.

c. Semnele radiologice
– nefromegalie bilaterală discretă.

Particularitățile nefropatiei interstițiale cronice (NICr)

a. Semnele clinice
– dureri lombare (de la jena dureroasă la colici nefretice); pot lipsi mai ales în NICr toxică;
– tulburările de micțiune sunt frecvente în NICr, dar necaracteristice pentru afectarea parenchimului;
– poliuria este datorată leziunilor tubulare;
– HTA este mai puțin frecventă decât în glomerulopatii;
– hematuria macroscopică este prezentă numai în caz de complicații sau în TBC renală;
– în stadiile avansate, proteinuria poate deveni masivă prin leziuni de glomeruloscleroză focală.

b. Semne urinare și umorale
– NICr infecțioasă – leucociturie + cilindrurie leucocitară + bacteriurie + semne umorale de inflamație (VSH crescută, leucocitoză etc);
– NICr toxică – leucociturie discretă;
– elemente comune: proteinurie tubulară mică, tulburări de concentrare a urinei, diselectrolitemii.

c. Semnele funcționale renale
– capacitatea de concentrare se reduce precoce.

d. Semne radiologice
– rinichi mici, asimetrici, cu contur boselat, caracteristici pentru NICr infecțioasă;
– rinichi mici, simetrici în NICr toxică, nefropatia endemică.

Etiologia și clasificarea sindroamelor de afectare interstițială

a. Nefropatii interstițiale acute

(1) Infecțioase
– pielonefrite acute (cale ascendentă);
– în septicemii (cale descendentă, hematogenă).

(2) Toxice medicamentoase
– prin mecanism predominant nefrotoxic (colimicina);
– prin mecanisme de hipersensibilizare (anticoagulante, butazolidină, meticilină, ampicilină etc).

b. Nefropatii interstițiale cronice

(1) Infecțioase
– nespecifice (pielonefrite cronice);
– specifice (tuberculoză, bruceloză, sifilis terțiar etc.).

(2) Toxice
– nefropatia prin abuz de analgetice;

(3) *Secundare unor boli de metabolism (gută, nefrocalcinoză, cistinoză, oxaloză);*

(4) *Primitive*

– nefropatia endemică.

G. Sindroamele tubulare

Definiție

Sindromul renal tubular este constituit din semnele și simptomele care rezultă din acele afecțiuni care lezează exclusiv sau predominant tubii.

Patogenie

Injuriile tubulare se manifestă prin:

- leziuni ale echipamentului enzimatic tubular;
- leziuni morfologice tubulare exprimate prin:
  – insuficiență renală acută („înnisiparea" tubilor +/- deficite enzimatice +/- reabsorbție excesivă +/- obstrucție exterioară a tubilor prin inflamația interstițiului);
  – eliminare urinară de substanțe care nu apar în urina normală;
  – eliminare excesivă a unor substanțe care se găsesc în urina normală.

Fiziopatologie și semiologie

a. Sindromul tubular acut este similar sindromului de insuficiență renală acută.

b. Sindroamele tubulare cronice au etiologie toxică sau ereditară.

(1) *Factorii toxici* – exogeni (uraniu, plumb, cadmiu) sau endogeni (cuprul în degenerescența hepatolenticulară Wilson, galactozo-1-fosfatul în galactozemie) – lezează echipamentul enzimatic tubular.

(2) *Defectele ereditare* ale unor enzime, cu transmitere de regulă recesivă, se manifestă fie direct, numai la nivelul rinichiului sau în mai multe organe, fie indirect, printr-o perturbare metabolică producătoare de substanțe a căror eliminare are efect toxic asupra rinichiului. Defectul enzimatic poate interesa o singură enzimă sau poate fi multiplu.

(3) *TCP* asigură reabsorbția aminoacizilor, glucozei, fosfaților; sindroamele tubulare proximale includ aminoaciduriile, glicozuria renală și fosfaturiile.

(4) *TCD* asigură concentrarea urinei, eliminarea sarcinii acide și ajustarea balanței sodiului, deci sindroamele distale vor fi: diabetul insipid renal, acidozele renale tubulare și nefropatia cu pierdere de sodiu.

c. Sindroamele tubulare sunt:

– unice, specifice, datorate unui deficit ereditar și caracterizate prin pierderea urinară a unei substanțe sau grup de substanțe asemănătoare;

– deficitele nespecifice, ereditare sau dobândite, cu deficite multiple concomitente.

d. Sindroamele tubulare proximale

(1) *Cistinuria*: deficit enzimatic (renal și jejunal) al absorbției aminoacizilor bibazici (cisteină, lizină, arginină, ornitină); manifestări ale bolii sunt cistinuria, lizinuria, argininuria, ornitinuria și litiaza renală cistinică.

(2) *Boala Hartnup*: deficit în transportul triptofanului, alaninei, glutaminei, serinei; se manifestă prin eliminarea urinară a respectivilor aminoacizi, dermatită de tip pelagroid (secundară carenței de triptofan) și ataxie cerebeloasă.

(3) *Iminoglicinuria*: deficit de reabsorbție a prolinei, a hidroxiprolinei și a glicinei care se elimină în urină; nu are manifestări clinice.

(4) *Diabetul renal*: deficit de reabsorbție a glucozei filtrate glomerular; se manifestă prin glicozurie fără hiperglicemie. Este o afecțiune cu transmitere autosomal dominantă. Uneori, se însoțește de glicinurie (glucozo-glicinuria). De regulă, nu are manifestare clinică.

(5) *Rahitismul renal* (rezistent la vitamina D) este o anomalie genetică dominantă, transmisă prin cromozomul X. Manifestări: hipofosfatemie, fosfaturie exagerată, tablou clinic de rahitism.

(6) *Pseudohipoparatiroidismul*: anomalie transmisă prin cromozomul X. Patogenie: rezistența celulei tubulare la acțiunea PTH. Manifestări: hipercalcemie și hiperfosfatemie cu tetanie, crampe musculare, spasm laringian, crize comițiale, calcificarea nucleilor bazali, calcificări subcutanate, brahidactilie.

(7) *Hipofosfatazemia*: deficit ereditar recesiv. Patogenie: scăderea sau lipsa fosfatazei alcaline din celule, inclusiv cele renale. Manifestări: nanism, cifoză, deformări osoase, fracturi spontane și eliminarea renală de fosfoetanolamină. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este mult scăzut.

(8) *Sindromul Toni-Debré-Fanconi*: deficit renal generalizat, nespecific, transmis autosomal recesiv. Manifestări: aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie, nanism, rahitism, întârziere în dezvoltarea psihomotorie, depuneri de cisteină în organe, insuficiență renală.

(9) *Sindromul Fanconi al adultului*: ereditar sau dobândit; manifestările apar după 30 de ani: osteomalacie, proteinurie de tip tubular, aminoacidurie, glicozurie renală, fosfaturie.

(10) *Sindromul Löwe*: deficit ereditar nespecific (proteinurie tubulară, aminoacidurie, glicozu-

rie renală, fosfaturie) + glaucom bilateral de la naștere, cataractă bilaterală, retard somatic și psihomotor.

(11) Galactozemia: deficit specific = absența din țesuturi a galactozo-1- fosfaturidil- transferazei. Manifestări: întârziere în dezvoltarea somatică și intelectuală, hepatomegalie, cataractă.

(12) Degenerescența hepatolenticulară (boala Wilson): deficit ereditar specific de ceruloplasmină. Excesul de cupru are ca expresie clinică ciroza hepatică, sindromul extrapiramidal, inelul Keyser-Fleischer cornean, tubulopatia nespecifică (aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie).

(13) Mielomul multiplu: secundar reabsorbției proteinei Bence-Jones apare un sindrom tubular similar sindromului Fanconi.

e. Sindroamele tubulare distale

(1) Nefrita cu pierdere de sodiu

– însoțește unele cazuri de pielonefrită cronică și boală chistică a medularei;
– hipernatriureză + hipocloremie.

(2) Acidoza tubulară primară – deficit de eliminare renală a sarcinilor acide:

– acidoză cu pH seric scăzut, paralizie periodică, nefrocalcinoză, colici renale, rahitism.

(3) Hiperoxaluria primară

– hiperoxalurie;
– litiază oxalică, nefrocalcinoză și insuficiență renală.

H. Sindroamele renale vasculare

Definiție

Sindrom care rezultă în urma lezării sistemului vascular renal de către HTA.

Relația HTA– rinichi

Poate fi:

– HTA esențială, care produce nefroscleroză (nefroscleroza hipertensivă);
– HTA secundară unei nefropatii (glomerulopatii, nefropatii interstițiale, leziuni vasculare renale: necroză corticală, necroză papilară, tromboză venoasă);
– HTA secundară stenozei de arteră renală.

Sindromul de nefroscleroză hipertensivă (HTA – cauză a IRC)

a. Generalități

HTA accelerată sau cu evoluție malignă, cu gr. III sau gr. IV la examenul fundului de ochi poate produce IRA sau IRC. Elementul patognomonic – necroza fibrinoidă arteriolară. Azi doar 1-3% din HTAE au această evoluție: de obicei, bolnavii mor înainte ca HTA să se „malignizeze". HTA poate evolua malign (încă de la început) în: HTA secundară de cauza renovasculară, boală renală primară, vasculită sistemică. Nefroscleroza hipertensivă este leziunea renală datorată unei HTA esențiale benigne cu evoluție de lungă durată, pe rinichi anterior sănătoși. Înainte de 1950, mortalitatea în HTA esențială era de: 60%, prin accidente vasculare cerebrale și insuficiență cardiacă; 10 - 15% din numărul bolnavilor decedau prin IRC, având ca leziuni vasculare hiperplazia intimei, arterioscleroza hialină predominant pe vasele mici (arteriolele preglomerulare), leziuni care debutau cam după 5 ani de la debutul HTA și semănau cu cele din nefroangioscleroza focală și segmentară (NASFS), DZ etc.

Diagnosticarea unei HTA la un bolnav cu proteinurie dozabilă sugerează o HTA secundară unei nefropatii cronice; un vechi hipertensiv (peste 20 de ani) are, în mod obișnuit, proteinurie minimă (microalbuminurie), cu aceeași semnificație de prognostic nefavorabil ca și în DZ. Bolnavii cu rinichi anterior lezați – boală diagnosticată printr-un examen sumar de urină patologic în antecedente – au HTA parenchimatoasă. Pentru diagnosticul de nefroangioscleroză benignă (NASB) – trebuie excluse bolile parenchimatoase, stenoza de arteră renală; evidențierea proteinuriei trebuie să urmeze diagnosticarea HTA; proteinuria să fie minimă în absența HTA maligne sau a ICC.

Leziunile glomerulare au drept cauză:

– ischemia;
– hipertrofia celorlalți nefroni cu hiperperfuzie și apariția unei glomeruloscleroze focale.

Riscul de a face IRC secundară HTAE este mai frecvent la: rasa neagră, istoric familial de IRC hipertensivă, HVS, prezența microalbuminuriei.

b. Deci, nefroscleroza hipertensivă:

– apare la un hipertensiv vechi (>15 - 20 de ani);
– e însoțită de HVS, modificări ale FO;
– natriureza excesivă nu este semn de nefroscleroză (prezentă în HTA fără leziuni renale);
– scăderea capacității funcționale renale;
– scade fluxul plasmatic renal;
– scade RFG;
– scade capacitate de concentrare a urinei;
– nicturie;
– proteinurie < 1 g/24 ore;
– sediment urinar sărac, necaracteristic;
– de obicei, diagnosticul este suspectat la un hipertensiv vechi, cu insuficiență renală cronică, sediment urinar sărac, proteinurie minimă; HTA evoluează cu diastolica peste 120 mmHg;

– anemia este mai puțin severă decât nivelul creatininemiei;
– poliuria se menține și în stadiul decompensat al IRC;
– edemele lipsesc în nefroscleroza hipertensivă; de regulă, se datoresc insuficienței cardiace;
– rinichii sunt mici, simetrici;
– evoluția poate fi benignă, lentă spre IRC sau malignă, cu deteriorarea rapidă a funcției renale;
– de regulă, nefroscleroza hipertensivă apare în HTA esențială, dar ea poate fi datorată și unei HTA secundare altor afecțiuni decât cele renale.

HTA parenchimatoasă

a. Generalități

Apare la 20 - 50% dintre nefropatii; evoluția acestor nefropatii spre insuficiență renală terminală crește incidența HTA la peste 90%. Aparent, bolnavii cu BPR, cu NI care pierd sare sunt protejați de HTA. Totuși, nu sunt rare cazurile în care BPR este diagnosticată datorită simptomatologiei sau complicațiilor HTA. Mecanismul de producere a HTA în aceste cazuri este compresia dată de chisturi și hipersecreția de renină din pereții chisturilor. În leziunile gomerulare proliferative, HTA apare și persistă de la început. În cele neproliferative – exemplu: membranoase – HTA apare târziu, când FG scade mult.

b. Mecanisme

– retenția de NaCl și apă;
– hipersecreție de renină-angiotensină;
– stimulare a sistemului nervos simpatic;
– crește sensibilitatea vasculară la vasopresină;
– formare redusă de NO;
– eliberare crescută de endotelină;
– HPTH;
– mecanism renopriv – scade lipidul vasodepresor medular;
– rezistența la insulină.

Sindromul de hipertensiune renovasculară – caracteristici

– debutul brusc al HTA sau agravarea bruscă a unei HTA preexistente;
– evoluție accelerată, malignă, la un individ tânăr sau la un hipertensiv de peste 30 de ani;
– rezistență la tratament;
– uneori, se auscultă sufluri abdominale sau lombare;
– inegalitate radiologică și nefrografică a celor doi rinichi;
– diagnostic de certitudine prin angiografie renală.

I. Sindromul de insuficiență renală

Definiție

Incapacitatea rinichilor de a-și îndeplini funcția ce le revine în homeostazia organismului

Fiziopatologie

a. IR parțială semnifică diminuarea unor anumite funcții ale nefronului (capacitatea de concentrare sau de acidifiere a urinei, transportul transtubular al unor substanțe etc). Apare în afecțiuni tubulare.

b. IR globală apare ca urmare a reducerii numărului NFA; se instalează:

(1) acut, frecvent reversibil, prin mecanisme extrarenale care lezează ischemic echipamentul tubular și/sau prin mecanism toxic-imunoalergic-obstructiv care afectează tubii.

(2) cronic, ireversibil, cu perioadă compensatorie urmată de imposibilitatea asigurării homeostaziei hidroelectrolitice, impunând recurgerea la mijloacele de epurare extrarenale.

Sindromul de IRA

a. Definiție

Insuficiența renală acută este un sindrom caracterizat prin deteriorarea rapidă a funcției renale cu creștere consecutivă a concentrației produșilor de retenție azotată în sânge. Creșterea creatininei plasmatice necesită o scădere a ratei de filtrare glomerulară de cel puțin 50%. Dacă insuficiența renală acută survine pe un rinichi insuficient, creșterea creatininei plasmatice necesită reduceri mai mici în rata de filtrare glomerulară (o reducere a RFG cu 15% duce la creșterea creatininei plasmatice cu 1 mg).

O altă definiție propusă pentru sindromul de IRA este de incapacitate a rinichiului de a menține echilibrul hidroelectrolitic. Deși incompletă, această definiție sugerează rolul esențial al volemiei reduse în apariția azotemiei extrarenale și, ulterior, a necrozei tubulare acute; dezordinile electrolitice pot fi secundare mecanismelor patogenice care au indus hipovolemie sau/și necroză tubulară, dar sunt prezente totdeauna și agravează hipovolemia și disfuncționalitatea renală. Termenul de IRA este uneori folosit în sens restrictiv, de insuficien-

ţă renală acută intrinsecă, considerată sinonimă cu necroza tubulară acută (NTA) – definită ca o scădere brutală şi persistentă a RFG, survenind în minute-zile ca răspuns la injuria acută ischemică sau nefrotoxică. Practic, această definiţie exclude azotemia prerenală, postrenală şi inflamaţia acută parenchimatoasă. Această clasificare este utilă clinicianului confruntat cu un sindrom de azotemie acută, când cauzele extrarenale pot fi identificate rapid şi corectate. Nefrita acută argumentată histologic poate beneficia de tratament specific, în timp ce terapia insuficienţei renale acute prin necroză tubulară acută are doar tratament de susţinere. Din punct de vedere fiziopatologic, această clasificare este artificială – azotemia prerenală şi insuficienţa renală acută (necroza tubulară acută) sunt două extreme ale sindromului de hipoperfuzie renală.

b. Sindroame majore

Sunt definite şase sindroame majore asociate cu scăderea acută a RFG:

(1) Azotemia prerenală

– RFG scade datorită hipoperfuziei renale;
– rapid reversibilă după restabilirea volumului plasmatic;
– nu dă modificări structurale renale.

(2) Insuficienţa renală acută intrinsecă (IRAI)

– RFG scade datorită hipoperfuziei prelungite sau după nefrotoxice;
– nu este imediat reversibilă după îndepărtarea cauzei;
– asociază alterări tubulare;
– sinonime: necroza tubulară acută, nefropatia vasomotorie.

(3) Nefrita interstiţială acută

RFG scade prin inflamaţie acută interstiţială.

(4) Glomerulonefrita acută sau vasculita

– RFG scade prin inflamaţie glomerulară sau vasculară.

(5) Boala acută renovasculară

– RFG scade prin obstrucţia arterei renale (embolism sau tromboză) pe rinichi unic funcţional sau cu boală renală bilaterală.

(6) Uropatia obstructivă

– sinonim cu azotemia postrenală.

c. Etiologie

(1) Cauze prerenale

– hipovolemii severe;
– insuficienţa cardiacă instalată brutal (infarct, tamponadă, aritmii);
– obstrucţii vasculare arteriale sau venoase.

(2) Cauze renale

– nefrotoxice: toxice medicamentoase, toxice exogene, toxice endogene de natură necunoscută;
– nefropatii glomerulare, nefropatii gravidice, nefropatii interstiţiale, nefropatii vasculare etc.

(3) Cauze postrenale

– obstrucţii (litiază, neoplasme, ligatură ureterală etc.).

d. Patogenia se realizează prin intervenţia izolată, asociată sau succesivă a patru mecanisme: ischemo-hipoxic, nefrotoxic, imunopatologic şi obstructiv.

e. Modalităţi de prezentare clinică a pacientului cu IRA

Depinzând de cauzele precipitante, severitatea şi viteza cu care se dezvoltă injuria renală, bolnavul se poate prezenta cu:

– valori ale ureei şi creatininei crescute neaşteptat, brusc – cel mai frecvent;
– alterarea diurezei;
– caracteristicile clinice ale cauzei precipitante;
– complicaţiile clinice şi paraclinice ale uremiei.

Se vor avea în vedere cauzele de creştere a valorilor ureei şi creatininei în prezenţa unui filtrat glomerular normal:

– uree plasmatică crescută;
– producţie crescută de uree;
– stări hipercatabolice;
– aport proteic crescut;
– infuzii de aminoacizi;
– sângerări gastrointestinale;
– administrare de corticosteroizi, tetracicline;
– absorbţie crescută de uree;
– cauze prerenale;
– cauze postrenale;
– creatinină plasmatică crescută;
– eliberare din ţesutul muscular – rabdomioliză;
– secreţie tubulară scăzută – cimetidina, trimetoprimul;
– interferenţă cu metabolismul creatininei – cetone (acid cetoacetic), cefalosporine.

De obicei, se păstrează proporţia plasmatică uree: creatinină de 10-20:1. Creşteri diproporţionate ale ureei se întâlnesc în cauze prerenale sau uropatii obstructive, în hipercatabolism proteic, în scăderea fluxului de fluide la nivelul nefronului distal. Creşteri predominante ale creatininei apar în rabdomioliză.

Oliguria poate lipsi în:

– nefrotoxicitate aminoglicozidică;
– administrare de substanţe de contrast;
– arsuri.

Anuria poate să apară în:

– obstrucţii de tract urinar;
– glomerulonefrite rapid progresive;

– necroză corticală bilaterală;
– infarct renal.

Uneori, apare alternanță de oligurie cu poliurie sau numai poliurie ab initio.

f. Evoluția tabloului clinic de necroză tubulară acută (3 faze):

(1) Faza preanurică (de debut)

Tabloul clinic dominat de simptomele și semnele bolii de bază:

– oligurie-anurie; mult mai rar IRA evoluează cu diureză conservată (forma neoligurică);
– scăderea concentrației ureei urinare;
– creșterea valorilor retenției azotate.

(2) Faza anurică (de stare):

– oligoanurie;
– semnele și simptomele bolii de bază;
– retenție azotată, acidoză, hiperkaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, anemie discretă;
– manifestări hemoragipare prin trombocitopatie;
– pierdere ponderală 0,2 - 0,5 kg/zi mascată de retenția hidrosalină;
– anorexie, greață, vărsături, meteorism, ileus dinamic;
– halenă uremică, limbă „prăjită", sughiț, parotidită septică, hemoragii digestive;
– astenie, crampe musculare, hiperreflectivitate osteotendinoasă;
– asterixis, stare confuzională, comă;
– tulburări de ritm și de conducere, insuficiență cardiacă congestivă, HTA, pericardită, modificările EKG secundare hiperpotasemiei: creșterea amplitudinii undei T, lărgirea complexului QRS și a intervalului P-R, bloc AV complet, dispariția undei P, fibrilație ventriculară, stop cardiac;
– respirație acidotică Küssmaul, plămân uremic, infecții microbiene pulmonare;
– prurit, manifestări hemoragipare, „chiciura uremică" și leziuni de grataj.

HTA în IRA

GNDAc, GNRP, sindromul hemolitic uremic, IR ateroembolică +/- SD, LES, PAN – evoluează frecvent cu HTA. NTA și NTIAc nu dau HTA decât în cazul hipervolemiilor foarte importante; HTA se va remite cu reluarea diurezei sau prin ultrafiltrare în hemodializă. De regulă, la acești bolnavi HTA e însoțită de IVS. HTAE severă cu necroză fibrinoidă arteriolară poate produce un sindrom de IRA.

O HTA „corect" tratată poate precipita o IRA prin tulburarea mecanismelor reglatorii intrarenale, care pot crea tabloul clinic și paraclinic al unei IRA prerenale (exemplu: asocierea IEC + ciclosporina + AINS – cu vasoconstricție importantă a eferentei care se află sub controlul angiotensinei II). Dacă administrăm IEC, scade vasoconstricția eferentei în condițiile în care aferenta e dilatată. Am putea vorbi de o IRA ischemică, în care toți nefronii se află distal de o arteră renală stenozată.

(3) Faza poliurică (de reluare a diurezei):

– se instalează după o durată medie de 10 zile de oligoanurie (mai scurtă în IRA prerenală, mai lungă în nefropatii) sau nu se instalează niciodată (exemplu: IRA prin necroză corticală bilaterală);
– creșterea diurezei – volumul urinei se dublează de la o zi la alta, până la o poliurie ce poate depăși 5 litri/zi;
– concentrația ureei urinare și densitatea urinară sunt scăzute;
– retenția azotată continuă să crească în primele zile după reluarea diurezei, apoi scade paralel cu creșterea capacității tubilor de a concentra urina;
– diselectrolitemiile sunt majore și impun o supraveghere zilnică prin ionogramă și EKG;
– manifestările hemoragipare au deseori risc vital;
– pierderea ponderală este evidentă și paralelă cu poliuria;
– capacitatea funcțională a rinichiului revine la normal după 3 - 12 luni.

g. Complicațiile clinice

(1) Neurologice:

– asterixis;
– mioclonii;
– letargie, pierderi ale stării de conștiență;
– convulsii;
– comă.

(2) Cardiovasculare:

– insuficiență cardiacă congestivă;
– aritmii;
– hipertensiune arterială;
– pericardite;
– infarct de miocard.

(3) Hematologice:

– anemie;
– tendință la hemoragii;
– disfuncții trombocitare;
– leucocitoză.

(4) Gastrointestinale:

– greață, vomă, diaree;
– ileus paralitic;
– gastrită acută;
– hemoragii gastrointestinale.

(5) Respiratorii:

– edem pulmonar;
– sindrom de detresă respiratorie;
– pneumonie.

(6) Nutriționale:

– hipercatabolism proteic;

– balanță negativă a azotului;
– topirea masei musculare.

h. Sindromul biologic

– retenție hidrosalină;
– hiponatremie;
– hiperkaliemie;
– acidoză metabolică;
– hipocalcemie;
– hiperfosfatemie;
– hipermagnezemie;
– hiperuricemie.

(1) Retenția hidrosalină. Hiponatremia. Hiperkaliemia

Retenția hidrică este secundară incapacității rinichiului de a elimina apa, la care se adaugă hipercatabolismul proteic (bolnavul nu se poate alimenta). Poate fi responsabilă de edem pulmonar, edem cerebral și hiponatremie. Uneori, cauza este iatrogenă. Hiponatremia e însoțită de astenie, obnubilare, convulsii.

Hiperkalemia este o complicație uneori letală; la un bolnav cu IRA, nivelul kaliemiei este mai important pentru clinician (și pentru bolnav) decât ureea sanguină. Nivelul kaliemiei crește zilnic cu mai puțin de 0,5 mEq/l; creșterile zilnice superioare cifrei de 0,5 mEq/l sunt caracteristice insuficienței renale acute hipercatabolice (sunt descrise cazuri cu creștere zilnică a kaliemiei mai mari de 2 mEq/l). Modificările EKG încep să apară la valori mai mari de 5,5 mEq/1 (unde T ascuțite și scurtarea intervalului QT). La valori ale kaliemiei de 6,5-7,5 mEq/1, complexul QRS se deformează și înglobează unda T, unda P scade în amplitudine, intervalul PR este prelungit și conducerea atrioventriculară este încetinită. Apar tulburări de ritm – tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară – urmate de asistolă. Tulburările neuromusculare sunt paralele cu nivelul kaliemiei: parestezii, hiporeflexie, paralizie flască ascendentă care poate produce insuficiență respiratorie. Retenția hidrică dispare după reluarea diurezei. Hiperkalemia nu există la bolnavi care au diureza păstrată; acidoza metabolică accentuează hiperkalemia. Nivelul retenției hidrosaline nu este totdeauna bine exprimat de ionogramă; decizia terapeutică asupra refacerii volemiei impune determinarea presiunii venoase centrale.

(2) Acidoza metabolică

Prin activitatea renală normală se elimină zinic 60-100 mEq H^+: 10-30 mEq ca aciditate titrabilă și 50 -70 mEq ca săruri amoniacale, recuperând 5.000 mEq HCO_3^-. Fiecare gram de proteină ingerată produce 1 mEq acid nevolatil. Imposibilitatea eliminării substanțelor acide de către rinichiul insuficient determină acidoza metabolică; aceasta poate fi compensată (pH sanguin normal) prin hiperventilație, dar – de regulă – este decompensată (pH sanguin sub 7,35).

În IRA hipercatabolică acidoza metabolică este severă și impune instituirea de urgență a tratamentului, prin mijloace de epurare extrarenală. Se pot adăuga alte cauze de acidoză, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat decompensat, stările toxicoseptice. Respirația Küssmaul apare în acidozele severe. Marele risc al afecțiunilor bronhopulmonare concomitente este dat de agravarea brutală a acidozei prin imposibilitatea compensării pulmonare a acesteia. Acidoza metabolică produce depresie miocardică, exacerbează hiperkaliemia, crește catabolismul proteinelor, crește rezistența la insulină. Singurul efect benefic îl reprezintă creșterea fracțiunii ionizate a calciului, ceea ce face ca, în pofida hipocalcemiei, bolnavii cu IRA să nu prezinte tetanie. Crize tetaniforme pot surveni după administrarea de bicarbonat i.v.

(3) Hipocalcemia. Hiperfosfatemia. Hipermagneziemia

Hipocalcemia și hiperfosfatemia se instalează după a 2-a zi de la debutul anuriei. Scăderea RFG produce hiperfosfatemie, care este răspunzătoare de hipocalcemie. Hipocalcemia din IRA mai are drept cauze creșterea rezistenței osoase la acțiunea PTH și scăderea nivelului seric al 1,25 $(OH)_2$ vitamina D. De regulă, hipocalcemia nu scade sub 6,5 mg %. Hipocalcemie severă întâlnim în rabdomioliză, în sindromul de liză tumorală, în pancreatita acută; în aceste afecțiuni hipocalcemia se produce prin depunerile masive de calciu în țesuturile necrozate. IRA cu hipercalcemie este sugestivă pentru neoplazii cu metastaze osoase, tumori osoase, neoplazii cu secreție PTH-like, mielom multiplu. Hiperfosfatemia este secundară scăderii RFG; valoarea sa nu depășește 8 mg%, decât în sindromul de liză tumorală și în rabdomioliză. Severitatea hiperfosfatemiei – ca și a hiperkaliemiei – este strâns corelată cu nivelul diurezei. Hipermagneziemia este regulă, dar de mică intensitate și obișnuit asimptomatică. Antiacidele și laxativele care conțin magneziu vor fi contraindicate la bolnavii anurici. Hipomagneziemia este rară și apare mai ales în IRA cu diureză păstrată, secundară administrării de aminoglicozide, amfotericină, cisplatinium.

(3) Hiperuricemia

Este mult mai frecvent cauză decât efect al IRA. Nu depășește 10 mg%; atunci când depășește această valoare, poate avea semnificație de cauză a IRA.

Sindromul de insuficiență renală cronică (IRC)

a. Definiție

Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom definit prin diminuarea progresivă a filtratului glomerular și creșterea creatininemiei. Uneori, diminuarea survine după o afecțiune acută – exem-

plu: necroza corticală bilaterală, după nefrectomie de necesitate (pionefroza litiazică) sau după nefrectomia accidentală a unui rinichi unic chirurgical sau congenital.

b. Patogenie

În patogenia IRC, contribuie predominant reducerea numărului NFA (nefroni intacţi), dar şi alterarea funcţională, segmentară a nefronilor restanţi (nefroni patologici).

Din punct de vedere didactic, este utilă teoria nefronilor intacţi; cu ajutorul ei se poate realiza stadializarea IRC. În cazul unei nefrectomii rămân 50% NFA. Cu excepţia polichistozei şi a amiloidozei, ecografia ne permite să afirmăm că o afecţiune renală a ajuns în stadiul de IRC: talia rinichilor redusă este un semn major de IRC. PBR este inutilă (fibroza renală este difuză) şi chiar periculoasă.

Prima reacţie compensatorie este hipertrofia anatomică şi funcţională a celor 50% nefroni restanţi.

Studiile lui Addis (1924) şi Oliver (1941) au evidenţiat creşteri ale nefronilor (tubul proximal îşi poate creşte dimensiunile de 20 ori) realizate prin hipertrofie şi hiperplazie celulară ca răspuns la suprasolicitarea funcţională. Masa – nu numărul – nefronilor restanţi creşte progresiv până la 150% din valoarea iniţială normală. Pe lângă aceşti factori anatomici, în mecanismele adaptative mai intervin şi alţi factori fizici:

– creşterea filtrării glomerulare/nefroni restanţi;
– se produce astfel, o perfuzare mai intensă a unităţilor restante hipertrofiate;
– insensibilitatea nefronului distal la aldosteron;
– creşterea factorului atrial natriuretic;
– reabsorbţia fosfaţilor (dar şi hidrosalină) prin intervenţia PTH.

Intervenţia acestor factori, tradusă global ca hipertrofie funcţională, e însoţită de creşterea presiunii arteriale şi poliurie ca mecanisme compensatorii.

c. Clasificare

Mecanismele semnificative de adaptare sunt şi cele care clasifică IRC înainte de decompensare. Paralelismul între gradul IRC şi numărul de hematii este o regulă. Astfel, la NFA mai mare sau egal cu 50%, vorbim despre suficienţă funcţională renală: nu există retenţie azotată nici la efort, iar numărul de hematii este normal. Practicând nefrectomie parţială (pe rinichiul restant) până la NFA mai mare sau egal cu 33%, rinichiul reuşeşte să asigure homeostazia, folosind ca mecanism compensator, poliuria. Sodiul şi apa, în mod obişnuit reabsorbabile tubular, trec în urina finală. Numărul de hematii este de 3.500.000-4.000.000, creatininemia nu depăşeşte 2 mg%. Este IRC compensată prin poliurie. Următorul stadiu este cel al insuficienţei renale cronice, compensate prin retenţie azotată fixă; datorită NFA de peste 25%, (dar sub 33%) filtratul glomerular continuă să scadă şi această scădere este compensată prin creşterea concentraţiei plasmatice a unor substanţe eliminate în mod obişnuit prin filtrare (uree, creatinină), ceea ce creşte sarcina filtrată pe nefronii restanţi. Creatininemia este de 2 - 4 mg%, iar numărul de hematii este de 3 - 3,5 mil.

Continuarea procesului patologic sau efectuarea nefrectomiei parţiale până la un număr de NFA de 10-25% duce la o creatininemie de 4-8 mg%; numărul de hematii este de 2,5-3 mil.; acesta este stadiul de insuficienţă renală cronică decompensată. La un număr de NFA sub 10%, creatininemia depăşeşte 8 mg%, iar numărul de hematii este de 2-2,5 mil.; este vorba de insuficienţa renală cronică terminală. Această clasificare este deosebit de utilă pentru practician deoarece, pe lângă simplitatea ei:

– nu impune efectuarea clearance-ului de creatinină (pe care mulţi autori îl consideră inutil câtă vreme diureza este peste 1.000ml);
– se conduce terapia după nivelul creatininemiei;
– permite un diagnostic diferenţial relativ facil între IRA, IRC sau acutizări funcţionale ale unei IRC prin paralelismul dintre creatininemie şi anemie;
– arată importanţa mărimii FG (sugerată de nivelul creatininemiei, dar tradusă clinic prin valoarea diurezei).

Acutizările IRC se manifestă cel mai adesea prin oligurie, iar hiperkalemia, ca semn major şi imediat de gravitate, este direct corelată cu nivelul diurezei.

Excepţiile de la „regulile" acestei clasificări sunt:

– după nefrectomie (nr. NFA = 50%) există o perioadă de circa 3 luni, în care pot apărea creşteri tranzitorii ale retenţiei azotate, la efort fizic sau exces de proteine;

– polichistoza renală evoluează discordant, nerespectând regula paralelismului între nivelul creatininemiei şi gradul anemiei (creatininemie 8 mg%, numărul de hematii 3 mil.); în nefropatia endemică balcanică excepţia este în sens invers (creatininemie 6 mg% cu 2 mil. de hematii). Alte exemple

Stadiul	NFA	Creatininemie	Nr. hematii
Suficienţă funcţională renală	> 50%	1,2 mg%	4 mil.
IRC compensată prin poliurie	50-33%	1,2-2 mg%	3,5-4 mil.
IRC compensată prin retenţie azotată fixă	33-25%	2-4 mg%	3-3,5 mil.
IRC decompensată	25-10%	4-8 mg%	2,5-3 mil.
IRC terminală	< 10%	> 8 mg%	2-2,5 mil.
Uremie depăşită	0%	> 8 mg%	2 mil.

vor fi menționate la capitolul despre anemia renală. Bolnavii cu IRC terminală, menținuți în viață prin mijloace de epurare extrarenală, au valori variabile ale creatininemiei (înainte și după dializă, în funcție de tipul de epurare extrarenală) și ale anemiei (sub tratament sau fără tratament cu eritropoietină). Acest stadiu a fost numit de Legrain „uremie depășită".

d. Modalități de prezentare a pacienților cu IRC

Datorită afectării pluriviscerale pe care o produce, sindromul de IRC are în componența sa o multitudine de alte minisindroame care pot ocupa primul loc în tabloul clinic în funcție de particularitățile fiecărui bolnav. Cauzele pentru care un bolnav cu IRC se poate prezenta la o primă consultație sunt extrem de diverse:

– hipertensiune arterială la un individ relativ tânăr; HTA are valori mari și este destul de rezistentă la tratament; un bolnav cu IRC și HTA se poate prezenta la medic fără a se ști purtătorul unei nefropatii, eventual pentru o complicație a HTA: epistaxis, fenomene de insuficiență ventriculară stângă, encefalopatie hipertensivă, tulburări de vedere etc.; antecedentele pot sugera mai curând o glomerulopatie, decât o pielonefrită cronică drept afecțiune cauzală, dar frecvent, bolnavii nu își amintesc a fi avut un sindrom nefritic acut; pe lângă valorile mari ale TA, de regulă, nu se întâlnesc alte emente clinice sugestive pentru IRC, poate doar cu excepția paloriii.
– un bolnav cu o nefropatie ignorată se poate prezenta la medic cu un sindrom de intoxicație uremică a devenit simptomatic pe fondul unei afecțiuni intercurente (exemplu: pneumonie bacteriană sau virală), care produce o „probă de efort" la care rinichiul devine brusc insuficient; bolnavul are halenă uremică, tulburări digestive, edeme și/sau HTA, oligurie; diagnosticul diferențial cu o glomerulonefrită rapid progresivă este dificil.
– rareori, primul simptom este cel al unei intoxicații uremice importante și care s-a instalat progresiv; astfel, sunt descrise cazuri de bolnavi care au avut ca prim simptom pruritul, halena uremică, colorația pseudoaddisoniană a tegumentelor, greața persistentă etc.;
– adesea, anturajul este cel care îi impune bolnavului să se prezinte la medic pentru unul din simptomele sau semnele sindromului uremic;
– sindromul asteniform cu patogenie complexă care însoțește IRC este frecvent, cauza pentru care bolnavului i se recomandă un set minim de investigații, care sugerează existența unui IRC.

e. Sindromul de intoxicație uremică

(1) Simptome subiective:

– astenie, fatigabilitate;
– dispnee;
– prurit tegumentar;
– dureri precordiale;
– inapetență, greață, vărsături, sughiț;
– poliurie, nicturie;
– crampe musculare.

(2) Semne obiective:

– pierdere ponderală;
– paloare cu tentă teroasă, echimoze, limbă „prăjită";
– respirație acidotică;
– HTA, galop, semne de IVS, frecătură pericardică;
– halenă uremică, parotidită;
– mioclonii, tulburări de sensibilitate periferică.

(3) Modificări bioumorale

Creșterea valorilor retenției azotate este condiția sine qua non a diagnosticului de IRC. Creatininemia reprezintă indicatorul degradării stării funcționale renale. Se poate diagnostica IRC în absența oricărui semn sau simptom, doar în prezența valorilor permanent crescute ale creatininemiei. De regulă, uremia crește paralel cu nivelul creatininemiei, dar în stadiul inițial al IRC există situații în care, printr-un regim alimentar hipoproteic-hipersodat, valorile uremiei să fie aproape normale, dar cu o creatininemie constant patologică. Anemia, hipocalcemia, hiperuricemia, acidoza metabolică însoțesc creșterea creatininemiei, dar nu sunt obligatorii pentru diagnosticul de IRC.

f. Evoluția afecțiunilor acute spre IRC

În cazul unor afecțiuni renale acute, evoluția se poate face spre IRC în intervale diferite.

O glomerulonefrită acută poate evolua de la început ca o IRA care nu-și reia diureza (forma „furtunoasă" rapid progresivă a GNDAc). În această situație, evoluția este sugerată de oliguria persistentă, de valorile TA și mai ales, de PBR. Evoluția spre cronicizare a unei GNDAc obișnuite este luată în discuție la 2 ani de la sindromul nefritic acut. Semnele paraclinice și clinice de IRC pot lipsi total, pot fi evidențiate doar la efort, alteori, pot exista și accentua încă de la debutul evoluției glomerulopatiei care, teoretic, nu este cronică decât după 2 ani de la sindromul nefritic acut, dar bolnavul se află deja în IRC (! ?). Putem vorbi deci, despre IRC și la un bolnav cu GNRP, chiar după 3 săptămâni de la debut. O necroză tubulară acută poate fi suspectată de evoluția spre IRC, în cazul în care, nu-și reia diureza după 3 săptămâni de la debut, iar valorile retenției azotate rămân crescute. Uneori diureza este > 2.000 ml, dar bolnavul are IRC. În cazul unei IRA prin necroză

corticală bilaterală, putem vorbi ab initio despre o IRC debutată anuric. O pielonefrită acută evoluează spre IRC doar în următoarele situaţii: survine pe rinichiul indemn (celălalt fiind atrofic); are o cale de propagare descendentă (exemplu: în septicemie cu stafilococ); este, de fapt, o acutizare a unei pielonefrite cronice ignorate; se adaugă unei uropatii obstructive (litiază, fibroză radică a ureterelor, neoplasme ale tractului urinar inferior).

Imagistica aparatului renal

În explorarea imagistică renală, locul central îl ocupă astăzi tehnicile moderne de ultrasonografie, CT, RMI. Cu toate acestea, explorarea radiologică, simplă sau după introducerea intravenoasă a unei substanţe de contrast, ori cu ajutorul cateterismului unei, rămâne o metodă cu mare aplicabilitate în numeroase situaţii clinice.

A. Radiografia renală simplă

Este investigaţia cu care se începe studiul radiologic al aparatului renal. Atunci când este de calitate, poate oferi indicaţii asupra:
- configuraţiei exterioare, poziţiei, dimensiunilor rinichilor;
- existenţei opacităţilor spontan vizibile pe filmul radiologic: calculi, calcificări tuberculoase sau tumorale, osteoame, fragmente osoase ale chisturilor dermoide, corpi străini, anomalii osoase.

Incidenţele de profil, secţiunile pe tomografie standard pentru precizarea apartenenţei unei calcificări sunt examene care aparţin istoriei medicinii, ca şi radiografierea rinichilor în inspir şi expir pentru aprecierea mobilităţii rinichilor. O radiografie renală simplă, bine realizată, trebuie să cuprindă atât coasta XI, cât şi simfiza pubiană; umbrele muşchilor psoas şi ale apofizelor transverse trebuie să fie vizibile. Normal, rinichii apar simetrici, cu contur regulat, egali ca dimensiuni, cu rinichiul drept uşor inferior ca poziţie celui stâng. Este o investigaţie utilă pentru evidenţierea şi urmărirea migrării unui calcul ureteral; toate celelate elemente diagnostice din sfera renourinară pe care le oferă această investigaţie sunt inferioare examenului ecografic.

Contraindicaţii pentru examenul radiologic: sarcina.

B. Urografia

Definiţie

Reprezintă examinarea cu ajutorul unei substanţe de contrast a căilor urinare intra- şi extrarenale.

Indicaţiile clinice principale

- hematuria;
- durerea lombară inexplicabilă;
- colica renală;
- infecţia urinară recidivantă;
- suspectarea unor anomalii, tumori renale.

Datele pe care le oferă UIV sunt referitoare la:

- anomalii morfologice ale cavităţilor şi căilor urinare;
- descoperirea imaginilor de tonalitate anormală (imagini de semiton, lacune – reprezentând calculi transparenţi la razele X, cheaguri sanguine, muguri tumorali);
- nefroptoze;
- existenţa, la prostatici, a diverticulilor vezicali, a reziduului vezical după micţiune;
- valoarea funcţională renală: tulburări de secreţie, excreţie.

Condiţia pentru a obţine aceste informaţii este ca rinichiul să elimine satisfăcător substanţa de contrast.

Tehnica de efectuare

O urografie de calitate se execută după o prealabilă pregătire a bolnavului: doze suficiente de laxativ în cele două seri precedând examenul sau clisme evacuatorii seara şi în dimineaţa examinării; regim lipsit de alimente care pot fermenta. Ingestia de lichide este recomandată vârsnicilor şi bolnavilor deshidrataţi; regimul bogat în lichide este, formal, contraindicat, deoarece diluează substanţa de contrast.

Tehnica

Secvenţa urografică 0 – se efectuează radiografie renală simplă.

Substanţa de contrast se va injecta în bolus (perfuzarea sa este ilogică, deoarece semnifică diluarea ei; menţinerea unei căi de abord venos timp de 1-2 minute de la injectare este suficientă pentru prevenirea eventualelor reacţii secundare); se injectează 60 - 80 ml substanţă de contrast concentraţie 60 - 75%.

Secvenţa urografică 1 – la 5 minute după ce s-a injectat substanţa de contrast.

Se urmăreşte delimitarea exactă a contururilor renale şi apariţia substanţei de contrast în căile urinare intrarenale; informaţiile sunt de ordin funcţional. Un clişeu efectuat imediat după injectarea substanţei trebuie să arate creşterea densităţii umbrelor renale, datorită distribuirii substanţei de contrast la nivelul parenchimului.

Secvenţa urografică 2 – după 10 minute: pe radiografia efectuată vor apărea vizibile calicele, bazinetul şi originea ureterelor, simetrice, de contur regulat, cu aceeaşi densitate; vezica urinară este opacifiată, ureterele nu sunt însă vizibile pe întreg traseul, datorită mişcărilor peristaltice fiziologice.

Secvenţa urografică 3 – după 30 de minute: se efectuează un clişeu în cazul observării pe filmul la 10 minute a unor întârzieri de secreţie. Orice dubiu legat de gradul de umplere a cupelor şi tijelor caliceale sau de modificare a morfologiei pielocaliceale impune, aplicarea unei compresii abdominale înaintea efectuării următorului timp urografic. Acest artificiu de tehnică este contraindicat în cazul existenţei semnelor de obstrucţie a căilor urinare, a unei intervenţii chirurgicale urologice recente sau în prezenţa semnelor clinice şi/sau ecografice de anevrism al aortei abdominale. Compresia este ineficientă la persoanele obeze. Prin aplicarea compresiei se creşte presiunea intraabdominală şi, implicit, este comprimată porţiunea caudală a ambelor uretere, cu apariţia consecutivă a unui mic grad de stază retrogradă. Compresia se menţine 4-5 minute, după care se efectuează o secvenţă urografică. Staza retrogradă permite o vizualizare mai bună a sistemului pielocaliceal şi a bazinetului. Pot fi eliminate cu uşurinţă imaginile patologice generate de momentele funcţionale (peristaltism, grade mici de hipertonie etc.). După suprimarea compresiei se execută cât mai rapid o nouă secvenţă urografică (la 15-17 minute) pentru a se surprinde momentul umplerii ureterale pe o suprafaţă cât mai mare.

Secvenţa urografică 4: o ultimă secvenţă se efectuează la 25 - 30 de minute de la injectarea substanţei de contrast pentru a se vizualiza vezica urinară, acesta fiind momentul cel mai propice pentru aprecierea modificărilor patologice ale acesteia. După această ultimă vizualizare, bolnavul este rugat să urineze, după care se face o radiografiere ţintită a vezicii pentru aprecierea eventualului reziduu vezical. Conduita modernă în conducerea examenului urografic a devenit mult mai laxă, stabilirea momentului executării secvenţei urografice următoare şi a tehnicii ce va fi utilizată făcându-se în funcţie de aspectul imaginii precedente. Pentru elucidarea unor situaţii patologice deosebite se pot utiliza diferite „artificii" de tehnică, cum ar fi:

– urotomografie clasică;
– incidenţe de profil sau oblice;
– incidenţe în decubit ventral;
– incidenţe în ortostatism;
– cistografie micţională.

Ca tipuri particulare de urografie au mai rămas în uz doar urotomografia, urografia cu supraîncărcare, urografia minutată. Urotomografia informează asupra formei, poziţiei, dimensiunilor şi contururilor renale. Se execută mai multe radiografii ale planurilor anatomice situate între 6 - 9 cm. Astăzi, are ca unică indicaţie litiaza coraliformă, unde oferă date asupra ramificaţiilor calculilor, ceea ce este util pentru decizia tipului şi căii de abord chirurgicale. Urografia cu supraîncărcare se utilizează în diagnosticul ureterohidronefrozelor mari şi constă în administrarea a 1.000-1.500 ml lichide per os, după care se injectează 1 ml/kg corp substanţă de contrast, cu efectuare ulterioară de secvenţe urografice din 5 în 5 minute, urmărindu-se apariţia substanţei de contrast în căile dilatate. Uneori, imaginea căilor urinare nu apare decât după 1-2 ore de la injectare. Urografia minutată se utilizează în diagnosticul hipertensiunilor renovasculare şi ischemiilor renale. Tehnica implică injectarea foarte rapidă a substanţei de contrast (2 ml/sec) şi efectuarea secvenţelor urografice foarte rapid şi la intervale scurte de timp după terminarea injectării (30 secunde, 1 min., 2 min., 3 min., 5 min.). Se urmăreşte apariţia urogramei (faza parenchimatoasă a invaziei substanţei de contrast) şi momentul exact al apariţiei excreţiei în căile urinare intrarenale pentru aprecierea eventualului decalaj în timp între cei doi rinichi. O urografie bine executată rămâne singura metodă imagistică care poate vizualiza simultan toate segmentele aparatului urinar. Aprecierea de fineţe a morfologiei pielocaliceale reprezintă încă şi azi, în contextul celorlalte metode imagistice moderne, apanajul urografiei.

Semiologia urografică a modificărilor renale în nefropatii

Prin urografie se doreşte evidenţierea următoarelor aspecte:

– calcificări renale sau calculi;
– anomalii de dimensiuni sau formă ale rinichiului; mărirea globală de volum sau diminuarea localizată a grosimii parenchimului;
– asimetria;
– anomalii ale sistemului colector, mai ales cele localizate la nivelul papilelor şi cupelor caliceale;

– desincronizarea apariției nefrogramei și modificări ale intensității acesteia.

În practică, diagnosticul pozitiv și diferențial este greu de realizat în fazele incipiente lezionale; chiar și în fazele tardive, modificările urografice sunt uneori greu de interpretat.

Elementele semiologice urografice importante pentru diagnostic sunt:

– anomaliile papilare și caliceale;
– modificări ale dimensiunilor parenchimului;
– diferența de dimensiune între cei doi rinichi.

Dimensiunea rinichilor nu prezintă importanță pentru precizarea diagnosticului de certitudine, dar prezența rinichilor de dimensiuni mici pledează pentru stadiul terminal al afecțiunilor renale. Diferența de mărime între cei doi rinichi este considerată patologică dacă, depășește 2,5 - 3 cm.

a. Anomalii de număr

(1) Agenezia renală unilaterală (rinichiul unic congenital)

– rară, asociată cu alte malformații congenitale; rinichiul apare mărit de volum, cu hipertrofie compensatorie; trebuie diferențiat de rinichiul unic chirurgical sau de prezența unui rinichi nefuncțional.

(2) Rinichiul supranumerar

– de asemenea, rar este mic, rudimentar, posedând pelvis, ureter și sursă de irigație proprii; când distanța dintre marele calice superior și polul superior al rinichiului este neobișnuit de mare, este foarte probabilă existența unui rinichi supranumerar nefuncțional; când umbra unui calcul se proiectează alături de un ureter injectat cu substanță de contrast, trebuie avută în vedere existența unui al doilea ureter litiazic (se va tranșa diagnosticul prin ultrasonografie).

b. Anomalii de formă și volum

(1) Rinichiul hipoplazic congenital

– replică în miniatură a unui rinichi normal, are funcționare bună și raport corect între ponderea parenchimului și cea a sistemului colector.

(2) Rinichiul atrofic congenital

– nu oferă nici o imagine la urografie sau prezintă pe film aspectul unor pete pielocaliceale informe; pe ureteropielografie apare imaginea unui arbore pielic „în tubercul" (calice rotunjite, orientate anormal) sau calice plate cu bazinet triunghiular; rinichiul contralateral este hipertrofiat compensator;

(3) Hipertrofia compensatorie

– apare atunci când unul din rinichi este obligat să preia și funcția celuilalt, absent sau compromis; capacitatea de a se dezvolta compensator este mare în copilărie, diminuând cu înaintarea în vârstă.

c. Anomalii de poziție

(1) Malrotația unui rinichi

– oferă o imagine alterată a arborelui pielocaliceal, deși, din punct de vedere funcțional, respectivul organ se comportă absolut normal;

(2) Rinichiul ectopic

– poate fi situat: pelvin, lombar, sacrat, încrucișat (sub rinichiul contralateral) sau chiar intratoracic (superior diafragmului); diagnosticul diferențial cu rinichiul ptozat este important pentru intervențiile urologice și se face prin urografie, mai exact, cu ajutorul ureteropielografiei retrograde cu compresia abdomenului prin balon pneumatic plasat sub rinichiul suspect (împinge rinichiul ptozat înapoi în loja sa);

(3) Rinichiul „în potcoavă"

– relativ frecvent, rezultă din fuziunea celor doi rinichi, cel mai adesea la nivelul polului inferior (axele polare desenează un „V"); pe filmul urografic, arborii pielici sunt situați foarte aproape de umbra rahisului, calicele inferioare se îndreaptă spre linia mediană – umbrele lor apar situate între imaginile vertebrelor lombare și ale ureterelor; se pot constata dilatații ale cavităților; ureterele emerg anterior, nu median; înainte de intervenția chirurgicală de corectare este indicată arteriografia renală.

(4) Fuziunea completă renală

– anomalie rară, în care este prezentă o singură masă de țesut renal dezorganizat.

d. Anomalii ale pelvisului și ureterelor

(1) Duplicația

– malformație comună, ce poate varia de la un simplu pelvis bifid până la pelvis și uretere duble; duplicația completă este complicată adeseori cu obstrucție la nivelul ureterului ce drenează polul superior renal, cauzând uneori hidronefroză în calicele superioare; complicația frecventă la nivelul ureterului ce drenează polul inferior renal este fenomenul de reflux vezicoureteral, favorizând infecția trenantă de tract urinar.

(2) Ureterocelul

– este dilatația chistică a ureterului distal în apropierea inserției sale vezicale; e însoțit de stenoza orificiului ureteral, cu prolabarea ureterului distal la nivelul vezicii și dilatația ureterului proximal; aspectul urografic este de cavitate intens opacifiată, înconjurată de un halou radiotransparent subțire – peretele ureterului prolabat (semnul „capului de cobră"). Ureterocele ectopice, mai frecvente la

copii, pot fi depistate pe urografie ca mase radiotransparente ce amprentează vezica urinară; sunt frecvent asociate duplicației ureterale și asociază hidronefroză;

(3) Valve ureterale posterioare

– întâlnite mai frecvent la sexul masculin, sunt membrane subțiri, transversale, cauzând obstrucționarea evacuării vezicale, cu hidronefroză secundară.

e. Afecțiuni inflamatorii

(1) Glomerulonefritele

Aspectul urografic depinde de durata și de severitatea procesului inflamator:

– glomerulonefrita acută oferă pe radiografia renală simplă și urografie, imaginea unui rinichi de dimensiuni crescute, contururi netede și calice de aspect normal;
– glomerulonefrita cronică are ca semn particular scăderea simetrică a dimensiunilor renale, cu contururi netede și calice care se mențin de aspect normal (diagnostic diferențial cu pielonefrita, în care conturul renal este neregulat, calicele deformate, rinichi asimetrici).

(2) Pielonefritele

• Pielonefrita acută poate oferi aspectul unuia dintre rinichi mărit de volum, ecografic și radiografic; urografia arată diminuarea intensității concentrării substanței de contrast, cu întârzierea opacifierii caliceale; caracteristică este apariția striațiilor lineare la nivelul pelvisului renal, reprezentând edemul mucoasei. Aspect urografic patognomonic: calice deformate „în măciucă", însoțite de apariția cicatricelor retractile parenchimatoase; cicatricele fibroase determină depresiuni ale corticalei în dreptul calicelor dilatate, cu aparenta întindere a calicelor până la limita capsulei renale (imagini mai pronunțate la nivelul polilor renali). Se impune diagnostic diferențial cu aspectul întâlnit în infarctul renal și cel al unui rinichi lobulat fiziologic (în aceste cazuri, depresia corticalei nu corespunde conturului unui calice, fiind situată între două calice alăturate). Pielonefrita acută poate fi însoțită de o complicație frecventă, abcesul renal; semnele urografice sunt: ștergerea marginii laterale a mușchiului psoas de aceeași parte, mărirea de volum difuză sau localizată a rinichiului cu apariția unei boseluri pe conturul extern și amprentarea sistemului pielocaliceal din regiunea afectată.

• Pielonefrita cronică – modificările urografice sunt reprezentate de prezența unor rinichi mici, asimetrici, cu indice parenchimatos scăzut, cu incizuri la nivelul capsulei și cicatrici parenchimatoase. Calicele pot avea un aspect „balonat" dacă motivele infecției urinare cronice sunt reprezentate de obstrucție.

• Pielonefrita emfizematoasă este o formă gravă de inflamație acută parenchimatoasă și perirenală. Rară, apărând doar la bolnavi cu diabet zaharat, este provocată de bacterii anaerobe și poate evolua cu necroză renală acută. Boala reprezintă o urgență chirurgicală. Semnul patognomonic pe radiografia renală simplă este imaginea gazoasă radiotransparentă în interiorul și în jurul umbrelor renale. Pe secvențele urografice se evidențiază o nefrogramă întârziată sau absentă și absența sau opacifierea întârziată a sistemului pielocaliceal. Atunci când opacifierea permite vizualizarea sistemului pielocaliceal, acesta poate fi amprentat sau deformat, modificările sugerând un proces înlocuitor de spațiu intraparenchimatos.

• Pielonefrita xantogranulomatoasă este caracterizată de înlocuirea parenchimului renal funcțional prin acumulări cu caracter pseudotumoral de histiocite legate de particule lipoide. Pe radiografia renovezicală simplă poate fi identificat un calcul coraliform cu care afecțiunea se asociază frecvent. Urografic, se evidențiază o nefrogramă întârziată sau absentă, cu apariția tardivă a imaginii unui arbore pielocaliceal deformat, sugerând proces înlocuitor de spațiu intraparenchimatos.

(3) Necroza papilară

Poate fi suspectată la pacienți cu diabet zaharat, pielonefrite, obstrucții sau infecții severe de tract urinar, drepanocitoză, abuz de fenacetină.

Urografia oferă o imagine caracteristică: un inel de substanță de contrast înconjurând un defect de umplere (lacună) de formă triunghiulară, reprezentând fragmentul medular dislocat; acesta poate rămâne fix, suferind calcificare, sau se mobilizează de-a lungul ureterului, simulând la investigațiile ulterioare un calcul migrator.

(4) Cistite

Modificările inflamatorii ale peretelui vezical devin vizibile pe filmul urografic numai după cronicizarea procesului:

– vezica urinară își micșorează dimensiunile, luând un contur neregulat;
– aglomerările fungice din cistitele micotice apar urografic sub forma unor lacune în masa de substanță de contrast;
– cistitele hemoragice pot prezenta și ele lacune de umplere, determinate de cheaguri sanguine formate la nivelul vezicii urinare;
– cistita emfizematoasă a diabeticilor, produsă de bacterii anaerobe, oferă o imagine caracteristică: un inel radiotransparent ce mărginește în totalitate sau parțial conturul peretelui și prezența de gaz în interiorul vezicii.

(5) Tuberculoza renală

Explorarea radiologică (urografie, ureteropielografie retrogradă, arteriografie renală) aduce informații asupra:

– valorii funcționale a rinichiului;

– morfologiei tractului urinar.

Ea are o înaltă valoare diagnostică, chiar și atunci când bacilul Koch nu a fost descoperit în analizele de urină.

Formele anatomopatologice vizibile pe film sunt:

– formele caliceale și pielice;

– formele hidrocaliceale și hidronefrotice;

– formele ulcerocazeoase (prezența cavernelor);

– rinichiul mastic.

• Semnul radiologic principal al tuberculozei renale este strictura. Ea corespunde, anatomic, unei stenoze organice puse pe seama procesului de scleroză sau sclerolipomatoză și este însoțită de dilatări ale segmentelor supraiacente. Strictura poate interesa un singur calice, un grup de calice sau totalitatea acestora, numai bazinetul sau bazinetul împreună cu unul sau mai multe calice, numai ureterul sau ureterul plus bazinetul și calicele. În cazul stricturii unui calice mic, filmul arată o deformare a micii cavități „în măciucă" sau „în lalea", pentru ca apoi cavitatea să se rotunjească (hidrocalice); în evoluție, marginile acestui hidrocalice se erodează, tonalitatea devine neomogenă – se transformă în cavernă; curând, caverna se exclude radiologic, rămânând numai imaginea unui spicul (imagini opace punctiforme formate de substanța mastic), cu mare valoare diagnostică:

– când îngustarea interesează un calice mare, calicele mici aferente se dilată, orientându-se asemănător petalelor de floare – calice „în margaretă";

– stenoza bazinetală determină dilatarea tuturor cavităților renale, cu suprainfecția lor; ureterul subiacent se dilată. Se constituie triada clasică de diagnostic radiologic al TBC: calice dilatate, bazinet îngustat, ureter dilatat.

– stenoza ureterului are o valoare prognostică nefavorabilă, ducând la dilatarea cavităților renale, cu distrugerea rapidă a rinichiului afectat.

• Eroziunile marginale sunt dantelări fine pe marginea calicelor; sunt uneori, unicul semn de tuberculoză renală.

• Imaginile de tonalitate pot apărea nu numai pe urografie, ci și pe radiografia renală simplă. Ele sunt opacități:

– cu aspect noros, care fac umbra renală să apară mărită sau micșorată, descriind „rinichiul mastic";

– dispuse în dungi, realizând imaginea de „rinichi tigrat".

Aceste imagini corespund cavernelor umplute cu puroi sau leziunilor parenchimatoase calcificate.

• Semnele de compresiune

O cavernă TBC, invizibilă pe radiografia renală simplă (pentru că nu conține substanță mastic), invizibilă și pe pielografie sau urografie (pentru că lichidul nu a găsit soluții de continuitate care să facă să comunice caverna cu căile excretoare) se poate manifesta printr-o amprentă pe calicele vecine opacificate; un chist cu lichid clar sau un epiteliom pot da același aspect (impun diagnostic diferențial).

• Imagini de dilatare – calice „în amforă" sau „petală de floare"– fără stenoză subiacentă.

• Pionefroza se reprezintă clasic prin apariția pe pielografie a unor pungi fără formă, cu margini erodate, de tonalitate neomogenă și a unor segmente caliceale stenozate, cu margini neregulate. Uneori, prin disfuncție importantă, din totalitatea arborelui pielic mai rămân doar câteva canale prost injectate, scurte, cu aspect de traiecte fistuloase. Pionefroza nu oferă nici o imagine urografică.

• Diagnosticul diferențial radiologic:

– traumatismele renoureterale pot determina apariția unor imagini de stenoză; nu sunt însoțite de piurie;

– tumorile modifică morfologia calicelor; sunt însoțite însă, de imagini de amprente, tracțiuni, semitonuri, lacune; eroziunile tumorale au un desen mai puțin delicat decât cele TBC;

– litiaza renală radiotransparentă – dă imagini de calice dilatate; ecografia și ureteropielografia retrogradă tranșează diagnosticul;

– stenozele congenitale pot produce și ele hidrocalice – diagnosticul este greu de stabilit;

– pielonefrita cronică nespecifică poate oferi aceleași imagini radiologice cu ale tuberculozei renale.

(6) Litiaza renală

80% din calculii renali conțin îndeajuns de mult calciu pentru a fi radioopaci, vizibili pe radiografia renală simplă. Filmele de profil permit o mai bună diagnosticare, imaginea radioopacă trebuind să se suprapună pe umbra coloanei lombare. Calculii radiotransparenți vor fi identificați prin urografie, ca defecte de umplere cu substanță de contrast. Urografia va fi efectuată în toate situațiile în care se bănuiește sau este diagnosticată cert litiaza renală, pentru aprecierea sediului calculului și a

răsunetului funcțional al acestuia asupra parenchimului renal. În cazul unui calcul obstructiv ureteral, urografia poate arăta nivelul la care are loc obstrucția și amploarea dilatației pielocaliceale supraiacente. Dacă obstrucția este acută, presiunea intrapielică mult crescută poate face să scadă până la sistare procesul de filtrare glomerulară, rezultând o nefrogramă întârziată (dar prelungită) și o lipsă de opacifiere caliceală de partea afectată. În urma urografiei, va fi stabilită conduita terapeutică: un calcul mic al bazinetului, dar puternic obstruant, impune sancțiune chirurgicală de urgență; un calcul pielic mare, fără fenomene obstructive, poate permite temporizarea intervenției. Caracteristicile radiologice ale calculilor permit aprecierea compoziției lor chimice:

- calculii de acid uric sau de xantină sunt total radiotransparenți;
- calculii amoniacomagnezieni sau de cistină pot apărea pe filmul radiologic simplu ca imagini puțin radioopace;
- calculii de fosfați și de carbonați de calciu apar ca opacități nete, uneori stratificate;
- calculii de oxalați dau imagini opace omogene, cu margini zimțate.

Calculii coraliformi umplu complet pelvisul, blocând fluxul renal; frecvent, sunt formați din fosfați și carbonați de calciu.

Calculii ureterali pot fi rezultați prin migrare de la nivel renal – mici, neregulați, puțin opaci – sau formați in situ – ovalari, cu axul mare paralel cu axul ureterului. Ei trebuie diferențiați de fleboliți – sferici, situați lateral în pelvis, sub linia ce unește spinele ischiatice.

Calculii vezicali apar frecvent la vârstnici, cu uropatie obstructivă prin adenom de prostată, cu stază și infecție vezicală, dar și în cazul stricturilor ureterale, vezicii neurologice, diverticulozei vezicale. Pot fi, de asemenea, migrați din tractul urinar superior. Au formă ovalară sau rotundă, putând fi mici, numeroși sau sub forma unui singur calcul mare ce ocupă spațiul vezical.

Urotomografia informează asupra formei, poziției, dimensiunilor și contururilor renale. Se execută mai multe radiografii ale planurilor anatomice situate între 6-9 cm. Astăzi, are ca unică indicație litiaza coraliformă, unde oferă date asupra ramificațiilor calculilor, ceea ce este util pentru decizia tipului și căii de abord chirurgicale.

EXPLORAREA RADIOINSTRUMENTALĂ a căilor urinare se execută după injectarea sau insuflarea pe cale instrumentală a cavităților pielocaliceale și a ureterului; pregătirea bolnavului este asemănătoare cu cea făcută pentru UIV, iar introducerea substanței de contrast se execută în sala de cistoscopie sau pe masa de radiologie.

PIELOGRAFIA ASCENDENTĂ se realizează prin cateterizarea ureterului cu o sondă împinsă până la joncțiunea pieloureterală, prin care se injectează lent substanța de contrast care opacifiază bazinetul și calicele.

URETERO-PIELOGRAFIA RETROGRADĂ constă în introducerea unei sonde de umplere retrogradă (care închide meatul) până la nivelul orificiului ureterovezical, sondă prin care se introduce substanța de contrast, arborele uretero-pielocaliceal injectându-se de jos în sus. Aceste două metode sunt utilizate pentru diagnosticul modificărilor anatomice ale aparatului urinar (anomalii congenitale, hidronefroză, tumori renale, stricturi uretrale, rinichi mut urografic).

CISTOGRAFIA este o metodă de investigație radioinstrumentală care constă în introducerea pe sondă a 100 - 200 cm^3 de substanță, de contrast 10 - 20% și executarea câtorva radiografii în timpul și la sfârșitul injectării; datele oferite sunt net inferioare cistoscopiei. Explorarea radiologică a uretrei se realizează prin tehnica uretrografiei ascendente sau descendente, metode utilizate îndeosebi, pentru diagnosticarea tumorilor uretrale.

ARTERIOGRAFIA RENALĂ ȘI ANGIOGRAFIA RENALĂ se realizează printr-un cateter introdus în artera femurală cu substanțe de contrast care opacifiază concomitent arterele hepatică, splenică, mezenterică, renale și chiar iliace; arteriografia renală selectivă se realizează prin injectarea substanței de contrast direct în artera renală. Opacifierea vascularizației renale este realizată și urmărită în cei trei timpi succesivi ai arteriografiei (arterial, nefrografic și venos). Timpul arterial durează 1 - 4 secunde și vizualizează arterele renale și eventualele lor modificări de poziție și calibru. Timpul nefrografic realizează opacifierea parenchimului renal; durează până la 10 secunde. Timpul venos apare după 10 secunde și durează aproximativ 50 de secunde, evidențiind ramurile venoase mari și venele renale. Descoperirea aspectelor patologice ale vascularizației renale, prin arteriografie, oferă semne importante pentru afirmarea caracterului malign al unei tumori renale (vascularizație bogată în contrast cu vascularizația redusă sau absentă din formațiunile chistice sau zonele de infarctizare renale) și pentru descoperirea anomaliilor vasculare (stenoze, anevrisme, șunturi) care produc hipertensiune renovasculară.

FLEBOGRAFIA CAVEI INFERIOARE ȘI A VENELOR RENALE evidențiază posibile anomalii venoase (tromboza venelor renale), atunci când timpul venos al arteriografiei nu aduce elemente suficient de concludente.

Contraindicații ale UIV:
– alergia la substanța iodată de contrast; valorile mari ale retenției azotate vor oferi imagini radiologice cu puține date interpretabile, dar nu reprezintă o contraindicație a UIV.

C. Ecografia

Este o metodă avantajoasă de explorare renală, rapidă și noninvazivă, ce nu necesită injectarea unei substanțe de contrast potențial nefrotoxice și care nu este influențată de starea funcțională a rinichilor. Se efectuează în planurile longitudinal și transversal; pentru rinichiul drept, examinarea folosește ca ecran acustic ficatul, rinichiul stâng fiind cel mai bine vizualizat din incidență posterioară, cu sonda situată la nivelul liniei medioaxilare, evitând suprapunerea gazelor intestinale. Oferă informații privind dimensiunile rinichilor, grosimea și ecogenitatea corticalei, limita corticomedulară și starea sistemului pielocaliceal. Ecogenitatea renală este o caracteristică a cărei apreciere implică un grad crescut de subiectivitate, aprecierea fiind făcută în comparație cu structura organelor adiacente; ecogenitatea renală normală este inferioară celei hepatice, cu care este cel mai frecvent comparată; hiperecogenitatea, deși nespecifică, este considerată întotdeauna o trăsătură patologică. Un aspect ecografic normal realizează diferențierea, pe baza diferenței de ecogenitate, între piramidele medulare și corticală. Regularitatea dispoziției piramidelor și vizualizarea unei reflexii strălucitoare a arterelor arcuate la limita corticomedulară diferențiază hipoecogenitatea fiziologică a medularei de o eventuală hidronefroză. Vasele hilului renal pot fi vizualizate îndreptându-se către aorta abdominală și vena cavă inferioară. Ureterele devin vizibile în distensie, condiție în care se poate vizualiza chiar joncțiunea ureterovezicală. Ecografia Doppler color permite vizualizarea fluxului sanguin, fiind utilizată în diagnosticul de tromboză renală arterială sau venoasă, stenoză sau pseudoanevrism de arteră renală.

Aspectul ecografic normal

Măsurați cu acuratețe prin această metodă, rinichii au o lungime de 10 - 12 cm;

Hiperecogenitatea sinusului renal, conținând sistemul colector nedestins, vase, nervi și țesut adipos, contrastează cu parenchimul renal hipoecogen înconjurător; la vârstnici se descrie uneori, aspectul de îngroșare a sinusului renal, cauzat de lipomatoza benigne, de vârstă; ocazional, pot fi remarcate arterele arcuate ca hiperecogenități subțiri la limita corticomedulară. Contururile corticalei sunt regulate; sunt acceptate iregularități date de persistența lobulației fetale, care sunt ușor de diferențiat de cicatricele corticale.

Sistemul colector normal, nondestins, este invizibil.

Trăsăturile ecografice ale nefropatiilor medicale

a. Dimensiunea rinichilor

În afecțiunile acute, când există edem sau infiltrat inflamator, găsim tumefiere a parenchimului și creșterea dimensiunilor. În afecțiunile cronice renale, rinichii tind să se contracte, ca urmare a dezvoltării modificărilor fibrotice. În unele tipuri de afecțiuni renale cronice, de exemplu amiloidoza, rinichii se pot mări în stadiile inițiale pentru a se contracta mai târziu. Mărirea rinichilor poate apărea și în cazul dezvoltării bolii chistice dobândite în insuficiența renală. Rinichii mici simetrici sugerează o glomerulopatie ca afecțiune cauzală a IRC; rinichii mici asimetrici sugerează o pielonefrită cronică.

b. Modificări ale corticalei

În afecțiunile acute cortexul poate fi tumefiat și crescut în grosime. Reflectivitatea corticalei poate să fie scăzută în tromboza acută a venei renale sau marcat crescută – ca în unele cazuri de glomerulonefrită acută și de nefrită interstițială acută. Evaluarea reflectivității corticalei poate fi dificilă. De obicei, ea este comparată cu cea a ficatului sau a splinei – considerând că acestea sunt normale – făcându-se o estimare de reflectivitate mai mică, egală sau mai mare decât a ficatului sau a splinei. Cortexul normal este mai puțin reflectiv decât ficatul sau splina. Pot apărea calcificări în cortex după necroză corticală acută și, rar, în unele cazuri de glomerulonefrită cronică.

c. Modificări ale medularei și ale diferențierii corticală-medulară

Ca și în cazul reflectivității corticalei, nici aici nu există corelații cu etiologia bolii. Piramidele medulare pot apărea mai proeminente în multe cazuri de afectare parenchimatoasă, ca urmare a creșterii reflectivității (ecogenității) corticalei care contrastează cu țesutul medular hipoecogen. În alte situații, poate apărea o scădere a diferențierii corticală-medulară, astfel încât piramidele sunt greu de definit sau chiar de nedefinit ca structuri separate. În situațiile acute, în afectarea medulară primară, ca de exemplu, în necroza tubulară acută, piramidele pot fi lărgite ca urmare a edemului. Creșterea reflectivității medulare poate fi detectată

în nefrocalcinoze de orice etiologie, dar şi în alte situaţii, ca de exemplu guta.

d. Nefropatii vasculare

(1) Tromboza de venă renală

Aspectul ecografic depinde de gradul obstrucţiei venoase, de viteza de instalare şi de existenţa fluxului colateral. Ocluzia completă şi bruscă oferă un aspect de rinichi mărit, hipoecogen în întregime, cu ştergerea diferenţei corticală-medulară-sinus. Modificările se dezvoltă în primele 24 de ore şi se datorează tumefierii parenchimului. Se pot vizualiza zone transonice de infarcte hemoragice în interiorul ţesutului în general hipoecogen, iar sinusul renal poate fi comprimat în mod semnificativ de către parenchimul tumefiat. După aproximativ două săptămâni (10 - 14 zile), rinichii încep să se micşoreze, şi în următorul interval de 1 - 2 luni, rinichii apar mici, cu reflectivitate mult crescută (hiperecogeni). În primele patru săptămâni, este prezervată diferenţa corticomedulară, dar ea dispare, ca urmare a contractării rinichilor. Venele renale pot apărea mai mari şi se poate vizualiza trombusul cu o eventuală extensie în vena cavă inferioară. Examinarea Doppler este utilă pentru a confirma absenţa fluxului venos în venele renale principale.

(2) Ocluzia arterei renale

Ocluzia unilaterală de arteră renală nu produce insuficienţă renală; prin ecografia bidimensională, fără posibilitatea unei examinări Doppler, este dificil de examinat şi de diagnosticat. În stadiul acut, rinichiul afectat poate fi normal ca dimensiune şi ecogenitate, dar poate fi evidenţiată o uşoară mărire faţă de rinichiul indemn (normal perfuzat). La unii pacieţii se poate vizualiza o zonă hipoecogenă subcapsular, zonă ce corespunde ţesutului edematos perfuzat de către vasele colaterale capsulare. Rinichiul afectat se micşorează lent, având contur regulat şi sistemul colector indemn. Ocluzia acută a unei artere segmentare duce la o zonă localizată de tumefiere, ce apare hipoecogenă în primele 24 de ore. După mai multe săptămâni, zona infarctizată se contractă, pentru ca în final, să apară ca o cicatrice hiperecogenă.

(3) Stenoza arterei renale

Este „calculată“ prin studiul parametrilor fluxului şi velocităţii, dar dificil de evidenţiat în absenţa posibilităţii examinării Doppler. La un pacient cu stenoză unilaterală de arteră renală, rinichiul afectat poate fi puţin mai mic decât normal, dar, de obicei, ecografic nu apar modificări morfologice. Evaluarea spectrului Doppler obţinut la originea arterei şi la nivelul hilului poate arăta tulburarea fluxului de partea afectată, cu o creştere a frecvenţei şi o lărgire a spectrului. Măsurarea velocităţii reale este şi ea dificilă, deoarece de multe ori este dificil de vizualizat adecvat vasul pentru poziţionarea corectă a unghiului. Absenţa semnalului se poate datora mai degrabă unei imposibilităţi tehnice decât ocluziei arteriale; de asemenea, un semnal fals pozitiv poate fi obţinut de la vase colaterale. Este mai uşor de realizat examenul pentru rinichiul drept, decât pentru cel stâng. O afectare a parenchimului renal poate altera spectrul Doppler, datorită modificărilor rezistenţei periferice. Este mai uşoară vizualizarea arterei renale drepte decât a celei stângi, datorită ferestrei acustice realizate de ficat şi vena cavă inferioară. O evaluare corectă impune examinarea întregului traiect al fiecărei artere renale, fapt compromis la mulţi pacienţi, datorită suprapunerii de gaze din tubul digestiv sau a grăsimii. Acurateţea examenului poate fi influenţată şi de dificultatea examinării adecvate a ambelor artere renale, ca şi de prezenţa de artere renale multiple la un procent de 20-40% dintre pacienţi. Examinarea Doppler nu este o metodă adecvată pentru screeningul detectării stenozei de arteră renală. Dacă se obţine semnal normal al arterelor renale, este puţin probabilă existenţa unei stenoze semnificative a arterei renale, dar dacă este evidenţiat un semnal modificat sau examenul este neadecvat tehnic, atunci nu poate fi exclusă stenoza arterei renale şi sunt necesare metode suplimentare, ca studiul izotopic sau angiografia.

(4) Boala hipertensivă renală

Talia rinichilor poate fi simetrică şi puţin redusă, dar acest lucru este dificil de stabilit ecografic, pentru că deseori nu este posibil de a certifica o diferenţă semnificativă între cei doi rinichi. La un pacient cu IRC, cu rinichi mici şi HTA, nu este posibil de stabilit dacă HTA a produs nefroscleroza şi IRC sau dacă HTA este rezultatul afecţiunii renale cronice.

(5) Necroza tubulară acută

Ecografic, rinichii pot fi nemodificaţi, dar la unii pacienţi poate apărea o mărire renală a taliei, în special în diametrul anteroposterior, împreună cu prezenţa piramidelor bine conturate şi lărgite. Alţi pacienţi pot avea o creştere a ecogenităţii corticalei cu prezervarea diferenţei corticală-medulară.

În NTA ce prezintă creşterea ecogenităţii corticalei e mai frecvent incriminată o agresiune toxică (exemplu: gentamicină), în timp ce pacienţii cu piramide proeminente este posibil să fi suferit o agresiune ischemică.

e. Afecţiuni inflamatorii

(1) Glomerulonefritele

Aspectul ecografic este complet nespecific în ceea ce priveşte tipul patologic, gradul afectării/deteriorării renale şi prognosticul. Există o oarecare corelaţie între gradul reflectivităţii/ecogenităţii în

modificările infiltrative interstițiale sau fibroză, dar aceasta nu are semnificație în determinarea cauzei afecțiunii renale, a evoluției sau/și a prognosticului. În stadiile inițiale, rinichii pot fi normali sau pot avea o creștere a ecogenității corticalei, pot fi de dimensiuni normale sau crescute. Dacă GN se cronicizează, atunci există tendința rinichilor de a se micșora, dar gradul/nivelul până la care apare aceasta este variabil, la fel ca și gradul de creștere a ecogenității corticalei. Apar, de asemenea, modificări în diferența corticală-medulară, cu pierderea/ștergerea acestei diferențe, corelată cu gradul inflamației și al infiltratului celular în parenchim. În glomerulonefrita poststreptococică se pot evidenția multiple mase hipoecogene intrarenal, separate de benzi de țesut hiperecogen – aspect însă, necaracteristic și variabil.

(2) Necroza papilară renală

Este cauzată de unul din multiplii agenți ce afectează piramidele medularei și duce la necroza lor. Modificările inițiale de necroză papilară centrală sau periferică nu se vizualizează cu ultrasunetele, dar se evidențiază bine la UIV. Necroza papilară totală poate fi vizualizată ecografic. Calcificarea papilelor afectate determină zone hiperecogene în papile. Papilele afectate se pot necroza și astfel, se produc mici zone chistice în regiunea medularei, care se vizualizează ecografic. Prin necrozarea lor papilele pot determina obstrucția ureterului. În stadiile inițiale, talia rinichiului și conturul extern sunt normale, pentru ca în stadiile cronice să se micșoreze; conturul extern devine neregulat, ca urmare a zonelor de atrofie și de hipertrofie compensatorie.

f. Mase renale vizibile ecografic

(1) Chisturi

Cele simple, benigne, se definesc ca structuri bine delimitate, cu pereți regulați vizibili anterior și posterior (mai puțin definiți în lateral) și fără ecouri interioare; în marea lor majoritate, sunt corticale, derivate din tubii renali. Orice abatere de la această structură ridică suspiciunea de transformare malignă. Chisturile septate sau cu pereți nodulari au frecvență crescută de malignitate și necesită investigarea suplimentară prin CT sau puncționare cu aspirație și examen citologic al lichidului prelevat. Un chist simplu spart și incomplet drenat, cu un cheag sanguin în interiorul său, poate da aparența de chist malign; după cicatrizare se poate organiza un sept intern ce mimează aspectul de chist malign. Prezența a 1 - 5 chisturi în rinichiul vârsnic este considerată normală.

Chisturile simple, multiple sunt în număr mic și separate de parenchim renal normal. Existența a peste 10 chisturi impune luarea în considerare a diagnosticului de boală polichistică; în forma sa tipică, rinichii apar măriți ca dimensiuni, cu distrugerea arhitecturii normale, alcătuiți din nenumărate chisturi de dimensiuni variabile. Se vor vizualiza obligatoriu și alte organe interne pentru excluderea bolii polichistice multi-organice.

(2) Tumori

Ecografia nu reprezintă o metodă de diagnostic precoce a tumorilor renale, neputând vizualiza formațiuni tumorale de dimensiun sub 3 cm. (30% dintre neoplasmele renale sunt metastatice în momentul descoperirii). Peste 3/4 din tumorile primare renale sunt proliferări neoplazice ale celulelor renale; au contur neregulat și ecogenitate neomogenă, cu zone centrale de necroză și calcificări interioare. 1/4 din tumori aparțin carcinoamelor epiteliului tranzițional al căilor renale; apar ca mase hipoecogene, cu sau fără fenomene obstructive de însoțire; impun diagnostic diferențial cu cheaguri sanguine, chisturi fungice (își modifică poziția), calculi (dau con de umbră). Invazia limfomatoasă oferă, de regulă, aspect hipoecogen, ca și invazia leucemică. Metastazele renale produc modificări ale structurii rinichiului dificil de clasificat. Uneori, proeminența unei columne Bertin poate mima o tumorare renală.

(3) Calculi

Calcificați sau nu, calculii mai mari de 5 mm au aspect hiperecogen, cu fereastră posterioară acustică. Mult prea frecvent, structuri intrarenale mici sunt interpretate drept calculi, datorită „luminozității" lor. Calculii coraliformi pot masca o hidronefroză; nefrocalcinoza dă aspect de „cer înstelat" datorită multiplelor imagini hiperecogene, cu sau fără fereastră acustică.

(4) Hematoamele intrarenale

În faza acută, imediat posttraumatic, sunt mase hipoecogene; treptat, se transformă în mase hipoecogene-hiperecogene septate, datorită lichefierii conținutului.

(5) Nefrocalcinoza

Localizarea calcificărilor este în principal în medulară, dar rareori poate fi localizată și în corticală. Ecografic, calcificările se vizualizează ca zone intens hiperecogene, localizate în parenchimul renal, în special la nivelul piramidelor. Umbra acustică la aceste zone nu apare frecvent deoarece, în special în stadiile inițiale, focarul calcificat este mai mic decât lărgimea unghiului; un aspect similar apare și la cei cu hiperuricemie.

(6) Amiloidoza

Rinichii pot fi edematoși și măriți ecografic, apărând de dimensiuni crescute și cu o creștere a ecogenității corticalei care este uniformă. Amiloidul depunându-se în special în cortex, diferența corticală-medulară este conservată, piramidele fiind normale în dimensiuni. Treptat, rinichii își micșo-

rează dimensiunile și, după un anumit interval de timp, apar rinichii mici, contractați, dar ecografic nu apar elemente care să permită diferențierea de alte cauze de afectare renală cronică.

(7) Diabetul zaharat

Aspectul ecografic al afectării renale în cazul DZ este inconstant, având modificări variabile în talia rinichilor și în ecogenitatea parenchimului pe măsură ce boala progresează. Când predomină leziuni de glomeruloscleroză, aspectul este similar celui din glomerulopatie (excepție: IRC cu rinichi uneori de mărimi cvasinormale). Ecografia este utilă mai mult în complicațiile renale de tip infecțios (pielonefrită, pionefroză, flegmon perirenal, pielonefrită emfizematoasă).

g. Insuficiența renală acută

În afecțiuni chirurgicale ce determină IRA, aspectul frecvent întâlnit la examenul ecografic este cel de hidronefroză bilaterală sau pe rinichi unic; apare ca dilatație de diverse grade a sistemului colector central intrarenal, vizualizat ca hipoecogenitate înconjurată de hiperecogenitatea sinusului renal comprimat și de eventuala subțiere prin compresie a corticalei. Se impune diagnosticul diferențial cu chisturile renale multiple, complet separate între ele și neînsoțite de dilatație bazinetală. IRA de cauze medicale oferă aspectul unor rinichi măriți de dimensiuni, cu accentuarea ecogenității parenchimului renal, direct proporțională cu severitatea afecțiunii. Aspectul necesită diagnostic diferențial cu cele din pielonefrita acută, tromboza de venă renală și rinichii din leucemie.

h. Stadiul final al bolilor renale – IRC

În IRC rinichii sunt de obicei contractați, aspect însă necorelabil cu etiopatogenia. Rinichii mici scleroatrofici pot fi dificil de evidențiat ecografic, în special în partea stângă, deoarece ecogenitatea/ecodensitatea/reflectivitatea lor pot fi similare cu a grăsimii perirenale. Rinichii mai mari sunt ușor de localizat/evidențiat. La aproximativ 60% dintre pacienți cu IRC în stadii finale, apar modificări proliferative ce conduc la apariția unor mici chisturi și adenoame – situație denumită boala renală chistică dobândită. Aceste modificări se vizualizează în special la dializați, dar uneori, aspectul apare și la pacienți cu afectare severă a funcției renale care nu au făcut dializă, dar a căror afecțiune cauzală a evoluat mult timp. Aspectul ecografic variază de la câteva zone mai hipoecogene, sugerând chisturi, până la chisturi multiple, mici. Ecografic sunt dificil de diferențiat chisturile mici de adenoamele mici, lucru puțin important clinic; ceea ce este important de evidențiat sunt masele solide mari, care pot reprezenta neoplasme/proliferări maligne. La hemodializați, ecografia evaluează fistulele arteriovenoase. Examinarea Doppler este necesară, aducând informații despre rata fluxului la nivelul fistulei, poate detecta stenoze sau tromboze – existența tehnicii fluxului color fiind importantă. În cazul dializei peritoneale continue ambulatorie pot apărea colecții localizate la nivelul peretelui abdominal anterior, la locul de inserție a cateterului – care pot fi vizualizate ecografic, la fel ca și eventualele abcese – colecții lichidiene intraperitoneale.

i. Infecțiile renale

(1) Pielonefrita acută

Oferă aspect ecografic normal în peste 75% dintre cazuri; atunci când apar modificări, ele constau în mărirea de volum a rinichilor și în scăderea ecogenității acestora. Ecografia poate evidenția un eventual substrat – un calcul sau uropatie obstructivă (de exemplu, în DZ necroza unei papile poate bloca ureterul) și să fie exclusă prezența unui abces, ce impune drenaj, fie percutan, fie chirurgical. CT cu substanță de contrast este mai sensibilă în evidențierea extensiei bolii, a prezenței abcesului intrarenal sau a extensiei perinefretice. UIV cu substanță de contrast este de asemenea, superioară ecografiei pentru evidențierea/demonstrarea calculilor ureterali, ca și pentru anomaliile papilare și uroteliale.

(2) Nefrita focală/lobară

Ecografic apare ca o masă hipoecogenă prost delimitată, localizată în regiunea piramidelor, care nu modifică obligatoriu conturul rinichiului. Se șterge diferența corticală – medulară. Această zonă/masă poate evolua fie spre cicatrizare fără modificare caliceală, fie spre formarea unui abces.

(3) Abcesul renal

Ecografia nu este la fel de sensibilă ca CT și de obicei, evidențiază abcese cu un diametru mai mare de 2 cm; microabcesele nu sunt vizibile ecografic. Unic sau multiplu, abcesul renal apare de obicei ca o masă cu contur neted sau neregulat, cu o eventuală bombare focală a conturului renal sau cu amprentarea sinusului renal. Conținutul acestei mase este inițial fără modificări semnificative sau hipoecogen, apoi capătă grade variate de ecogenitate, de la cea lichidiană clară până la conținut hiperecogen cu umbra posterioară, indicând gaz în cavitate. Rareori, puroiul apare sub forma unui material ecodens, care se sedimentează formând un nivel orizontal. În cazul unui abces cronic, peretele este îngroșat și neregulat. Un chist suprainfectat poate simula un abces. O colecție veche poate apărea ca o zonă transonică, bine conturată, cu fine ecouri în interior sau cloazonări.

(4) PN emfizematoasă

Caracterizată prin prezența bulelor de gaz în aparatul pielocaliceal, ecografic se evidențiază prin prezența unor zone hiperecogene cu con de umbră posterior, mobile, ce trebuie diferențiate de calculi. Calculii dau o umbră posterioară clară, bine delimitată ca urmare a absorbției US; colecțiile de gaz dau o umbră imprecisă.

(5) Abces perirenal

Ecografic se evidențiază colecția perirenală sub forma unei zone hipoecogene cu unele ecouri în interior, localizate retro- sau infrarenal, dar sunt dificil de vizualizat colecțiile mici, în special la obezi. CT rămâne metoda de elecție care furnizează și detalii importante ale relației cu grăsimea retroperitoneală și cu fasciile.

(6) Pionefroza

Aspectul tipic este cel de material ecogen ce sedimentează, formând o linie orizontală în spațiile dilatate ale sistemului colector, pline cu lichid; mai puțin tipică este situația cu prezența difuză a ecourilor interioare sau cu dilatația sistemului colector fără ecouri. O altă capcană este imposibilitatea de a vizualiza un calcul inclavat în pelvisul dilatat. E dificil de făcut diferența dintre calculi, cheag, tromb tumoral, fungic sau sanguin.

(7) Pielonefrita cronică

Ecografic se pot vizualiza rinichi de talie redusă, asimetrici, cu indice parenchimatos scăzut, cu zone de ștergere a diferențierii corticală-medulară, cu zone de ecogenitate crescută a corticalei, cu dilatări ale sistemului pielocaliceal de diverse grade, uneori cu calcificări în zonele cicatriciale.

(8) PN xantogranulomatoasă

Ecografic se vizualizează un rinichi mărit (boala este întotdeauna unilaterală și rinichiul este parțial sau complet nefuncțional/fără arhitectură renală).

Se pot vizualiza calice umplute cu detritus; dacă sunt umplute cu material dens, diferențierea de parenchimul renal rezidual poate fi dificilă. Poate fi însoțită de prezența de calculi.

(9) TBC renală

Natura predominant uroteliala a TBC face ca UIV să rămână metoda de elecție în fazele precoce ale bolii în care aspectul ecografic este normal. TBC poate simula alte infecții: chisturi infectate, carcinom renal; distrugerea rinichiului poate fi parțială, lob după lob, sau totală. Ecografic, modificările sunt nespecifice: abces în formare cu cavități umplute cu detritusuri, chisturi în parenchim, caverne sau hidrocalcinoză. Infecția difuză a rinichiului poate duce la pierderea diferenței corticală-medulară. În rinichiul mastic pot apărea calcificări parenchimatoase sub forma zonelor ecogene cu con de umbră.

(10) Infecțiile fungice

–au aspect necaracteristic ecografic.

(11) Hidatidoza

Ecografic se evidențiază chist (eventual chisturi) cu perete îngroșat care poate sau nu să conțină celule/chisturi fiice; când există aceste chisturi fiice, ele sunt atașate de peretele chistului principal; uneori, aspectul poate fi al unui chist unic simplu, dar cu ecouri în interior. Chisturile pot fi vizualizate și în alte organe intraabdominale, în special în ficat. Pot apărea calcificări ale peretelui.

j. Transplantul renal

(1) Probleme chirurgicale postoperatorii

Inițial, ecografia a fost folosită pentru evidențierea problemelor chirurgicale corectabile: hidronefroză, limfocel, urinom, hematom, abces.

(2) Rejetul

Rejetul acut este evidențiat ca o mărire în dimensiuni a rinichiului, cu piramide hipoecogene și, ca un ultim semn, ștergerea sinusului renal. Rejetul cronic dă imaginea unui rinichi ce scade în dimensiuni și în care se dezvoltă zone hiperecogene. Examenul Doppler pulsat, folosind scanarea duplex cu imagine simultană și analiză spectrală, arată semnele rejetului precoce. Folosirea Dopplerului color permite detecția fluxului sanguin în vasele renale. Leziunile vaselor periferice renale sunt precoce, dar nespecifice în rejet, deoarece diminuarea fluxului diastolic apare și în necroza tubulară acută și în leziunile produse de toxicitatea ciclosporinei.

PROCEDURI INTERVENȚIONALE PERCUTANATE

Ecografia permite ghidajul acului spre rinichi în vederea biopsiei renale, puncției unui chist, introducerii unui cateter de drenaj al unui abces sau pentru plasarea unui tub de nefrostomă.

D. Explorarea rinichilor cu izotopi radioactivi

Scintigrafia renală

Se realizează prin înregistrarea radiației emise de izotopi radioactivi care, odată introduși în organism, se fixează la nivelul tubilor renali proximali, permițând astfel obținerea unei imagini cartografice a rinichilor. Utilitatea acestui examen este astăzi cvasinulă, date fiind elementele oferite de ecografie, care nu necesită administrarea de radioizotopi, și poate fi repetată ori de câte ori este nevoie.

Nefrograma izotopică

Înregistrează grafic tranzitul renal al unor izotopi radioactivi, fixați de diferite substanțe (exemplu: acid paraaminohipuric marcat cu iod radioactiv). După introducerea intravenoasă a substanței, aceasta apare în sângele renal și este secretată în lumenul tubular;

se acumulează și se elimină apoi în căile urinare superioare și în vezică. Curba radioactivității înregistrată în zona de proiecție a rinichilor este formată dintr-o pantă inițială, rapid ascendentă (reflectând circulația sanguină renală) continuată printr-o ascensiune mai lentă timp de 3 - 4 minute (reflectând ritmul secreției și acumulării tubulare a substanței marcate) și urmată, după înscrierea vârfului curbei, de o pantă descendentă, la început mai rapidă și apoi mai lentă (reflectând ritmul eliminării în căile urinare intra- și extrarenale), înregistrarea întregii curbe realizându-se în decurs de 15 - 20 de minute de la introducerea substanței marcate; curbele înregistrate deasupra celor doi rinichi sunt întru totul asemănătoare ca înălțime, moment al înscrierii vârfului și aspect al pantei descendente. Principala utilitate a acestui examen, ușor de realizat și inofensiv, ține de:

- posibilitatea urmăririi obstrucției – complete sau incomplete, uni- sau bilaterale – a căilor urinare (afectează partea a treia a curbei care coboară foarte lent ori rămâne în platou);
- evidențierea caracterului unilateral al unor suferințe renale, îndeosebi ischemia produsă de stenoza arterei renale (curbă de înălțime joasă, cu vârf înscris tardiv);
- urmărirea rinichiului unic chirurgical și a rinichiului transplantat;
- evidențierea inegalității celor doi rinichi în unele nefropatii interstițiale (pielonefrite cronice), spre deosebire de aspectul plat și jos bilateral al curbelor renale din insuficiențele renale cronice secundare glomerulonefritelor cronice etc.

E. Tomografia computerizată axială

Tehnica de examinare

Tomografia computerizată axială (CT) reprezintă investigația esențială în patologia tumorală renală. Bolnavul ce urmează a fi investigat CT nu trebuie supus unor pregătiri speciale. Asigurarea că nu există repere metalice pe suprafața corporală sau la nivelul regiunilor de investigat, repere ce favorizează apariția de artefacte, precum și privarea de aport alimentar cu aproximativ 2 - 3 ore anterior examinării, sunt singurele măsuri care trebuie luate. Bolnavul trebuie să fie conștient pentru a putea menține apneea comandată pe timpul efectuării secțiunilor și nu trebuie să sufere de claustrofobie (stare care adesea nu permite efectuarea examinării). Poziția bolnavului este în decubit dorsal pe masa de examinare, iar blocarea respirației se va face în expir profund (după inspir profund) pentru fiecare secțiune. Examinarea începe cu obținerea unei radiografii digitale (topogramă sau scottview) a zonei de investigat, care cuprinde regiunea abdomenului superior cu toate organele parenchimatoase de la acest nivel. Regiunea lojelor suprarenale, a lojelor renale și a spațiului retroperitoneal median aferent este baleată de obicei prin efectuarea a 12 - 15 secțiuni cu o grosime de 8 - 10 mm la un interval de 8 - 10 mm. Numărul secțiunilor, grosimea acestora și intervalul la care sunt efectuate diferă după tipul de aparat și programele folosite. Instalațiile CT cele mai moderne, dotate cu program SPIRAL, pot baleia toată suprafața rinichilor printr-o singură expunere de aproximativ 15 - 17 secunde, timp în care tubul emite continuu, iar masa se deplasează pe o distanță de 20 - 30 cm. În a doua parte a examinării se obțin secțiuni în timpul injectării substanței de contrast. Injectarea se face într-o venă de la plica cotului, cu un debit de cel puțin 1,5-2 ml/secundă, astfel încât cantitatea de 60 - 80 ml contrast folosită să formeze bolus în torentul circulator.

Examinarea CT în timpul și după administrarea substanței de contrast i.v. permite, în fazele precoce, diferențierea între corticală – care este mai iodofilă – și medulară. La aproximativ 3 - 4 minute după injectare, se urmărește excreția substanței de contrast în căile urinare intra- și extrarenale.

Semiologia CT

Din punct de vedere al semiologiei CT, pot fi întâlnite mai multe sindroame de afectare morfologică în funcție de structurile anatomice renale afectate.

a. Sindromul parenchimatos

Leziunile parenchimului renal care sunt decelate CT pot fi difuze sau localizate.

(1) Leziuni difuze

Se manifestă de obicei în fazele acute, de început ale nefropatiilor (pielonefrite, glomerulonefrite sau IRA), când investigația CT decelează rinichi măriți de volum și diminuarea consecutivă a suprafeței căilor urinare intrarenale și a volumului sinusului renal prin comprimarea grăsimii și a elementelor pielovasculare de la acest nivel. În fazele avansate ale nefropatiilor, evoluția leziunilor către cronicizare e însoțită de apariția fenomenelor scleroatrofice și se materializează la examenul CT prin diminuarea pe toată suprafața, uniform și bilateral, a grosimii parenchimului renal. Această modificare e însoțită de lipomatoza accentuată a sinusurilor, care se extinde spre parenchim, contribuind la atrofierea acestuia. Neregularitățile conturului extern al rinichilor sub forma unor incizuri pe suprafața capsulei sunt secundare leziunilor cicatriceale de la nivelul corticalei.

(2) Leziunile localizate

– ştergerea diferenţierii între corticală şi medulară, precoce după injectarea substanţei de contrast; leziunile localizate nu permit vizualizarea gradului de iodofilie (mai intens şi precoce al corticalei faţă de medulară) la locul unde acestea se dezvoltă;
– prezenţa unor zone de parenchim renal cu iodofilie mult diminuată sau absentă faţă de normal; aceste zone sunt foarte greu decelabile la examenul CT, deoarece densitatea lor spontană este foarte apropiată sau identică ca valoare cu densitatea spontană a parenchimului renal normal; administrarea substanţei de contrast în bolus permite vizualizarea lor prin încărcarea cu contrast a parenchimului renal normal din jur; zonele descrise reprezintă de obicei embolii septice şi pot fi multiple bilateral; când au formă triunghiulară şi sunt unice pot reprezenta zone de infarct renal; dacă sunt localizate lângă căile urinare, eventual în contact cu ele şi sunt unice, vor fi foarte greu de diferenţiat de tumorile uroteliale; leziunile slab iodofile la examinarea iniţială concentrează şi reţin substanţa de contrast la nivelul parenchimului interesat, în aşa fel încât, la examenul tardiv, aceste zone sunt hiperdense faţă de parenchimul normal, ce revine la densitatea normală; se pot evidenţia astfel leziunile din PNA bilaterale (chiar dacă clinic sunt mai evidente pe o parte) şi se apreciază eficienţa terapiei;
– colecţiile abcedate intraparenchimatoase sunt foarte uşor de diagnosticat CT datorită morfologiei şi iodofiliei acestora. De cele mai multe ori, este vorba de un proces înlocuitor de spaţiu care poate să se limiteze ca dimensiuni la grosimea parenchimului sau poate să se extindă până la nivelul capsulei renale, bombând din conturul renal; morfologic, procesul descris prezintă un conţinut hipodens cu densităţi spontane având valori la limita dintre solid şi lichid (puroi); la exteriorul leziunii se poate vizualiza o capsulă densă; administrarea substanţei de contrast i.v. evidenţiază foarte bine capsula colecţiei, care este iodofilă, având aceeaşi grosime pe toată suprafaţa, iar conţinutul purulent rămâne cu aceeaşi densitate; compresia căilor urinare intrarenale sau a celor de la nivelul pelvisului renal, atunci când evoluţia abcesului se produce spre pelvis, poate genera dilatarea segmentelor de cale urinară aflate în amonte de locul compresiei extrinseci; bulele de gaz din interiorul abcesului renal sunt mai rar întâlnite decât în cazul colecţiilor abcedate în alte organe abdominale; atunci când sunt prezente, bulele de gaz reprezintă un semn CT de certitudine asupra abcedării formaţiunii respective (fiind obligatorie excluderea existenţei unei eventuale manevre intervenţionale retrograde sau a unui traumatism în antecedentele imediate ale bolnavului);
– morfologia CT a chisturilor renale este în general aceeaşi, indiferent de contextul etiologic, ele fiind reprezentate de colecţii lichidiene bine delimitate, cu perete subţire foarte greu evidenţiabil, având un conţinut omogen neiodofil cu densitate certă de lichid; administrarea substanţei de contrast i.v. atestă absenţa totală a iodofiliei conţinutului şi certifică eventualul efect compresiv al chistului asupra structurilor adiacente.

Pe baza caracterelor morfologice, examenul CT poate contribui la elucidarea unor eventuale complicaţii ale chisturilor: conţinutul cu densitate moderat crescută sugerează tendinţa către abcedare; conţinutul cu densitate mai mare sugerează prezenţa conţinutului hematic al chistului, situaţie în care diagnosticul diferenţial cu o formaţiune tumorală renală este foarte dificil; pot fi prezente calcificări pe conturul extern al chistului (tuberculoza sau hidatidoza). Existenţa oricărui fel de neregularitate a peretelui chistic, în special la nivelul conturului intern al acestuia (însoţită sau nu de iodofilia peretelui) obligă la diagnosticul CT de mare probabilitate a unei tumori chistice cu caracter malign.

CT este investigaţia de elecţie în diagnosticul precoce al bolii polichistice renale (ca şi în urmărirea evoluţiei acestei boli) şi a bolii chistice renale dobândite, pentru a preciza momentul eventualei transformări maligne.

b. Calculi

Utilitatea CT în litiaza renourinară este evidentă în:

– diferenţierea unui calcul de un ţesut calcificat ce se proiectează pe aria renală;
– detectarea şi localizarea calculilor mici, radiotransparenţi;
– monitorizarea dimensiunilor calculilor în cursul terapiei;
– localizarea preoperatorie a calculilor;
– diferenţierea etiologiei unei obstrucţii (cheag de sânge, tumori, calculi);
– numărul calculilor, cât şi localizarea anterioară sau posterioară faţă de calice.

c. Uropatia obstructivă

Ecografia este investigaţia de screening, de obicei suficientă pentru diagnosticul hidronefrozei.

(1) Indicaţiile CT:

– precizarea cauzei obstrucţiei (calcul, fibroză retroperitoneală, tumoră);
– aspect radiourografic neconcludent, ca urmare a afectării parenchimului;

– alergie la substanţe de contrast iodate;
– diferenţierea între o hidronefroză instalată acut şi o dilataţie pielocaliceală cronică;
– diagnosticarea unei obstrucţii parţiale;
– prezenţa calcificărilor intraparenchimatoase renale (reprezintă de cele mai multe ori stigmatul leziunilor sechelare).

(2) Morfologia şi localizările calcificărilor diferă mult în funcţie de genul de leziune iniţială, care prin cronicizare, transformare scleroasă şi calcificare, a dus la formarea lor. Micronodulii calcari, dezvoltaţi la nivelul corticalei, reprezintă locul iniţial de însămânţare renală în cadrul diseminării secundare a infecţiei tuberculoase. Localizarea corticală a TBC are, de cele mai multe ori, o evoluţie spontană către cronicizare, cu transformare scleroasă şi depunere de calciu. Calcificările intraparenchimatoase pot fi nodulare, izolate sau confluente (nefrocalcinoza), dar pot lua şi aspect de placarde calcare (rinichiul „mastic"). Mai rar, pot fi întâlnite calcificări ale capsulei renale (după hematoame subcapsulare) sau calcificări la nivelul pereţilor vaselor din hilul renal, foarte sugestive pentru ateromatoză (cauză eventuală a stenozei de arteră renală) sau pentru o afectare anevrismală a arterei renale. Există posibilitatea ca examenul CT să nu poată diagnostica litiaza urinară atunci când substratul morfologic al acesteia este reprezentat de calculi ce nu conţin calciu (uratici, cistinici). Densitatea spontană a acestor calculi este foarte apropiată de densitatea spontană a urinei din căile urinare şi, din acest motiv, nu pot fi decelaţi densimetric atunci când au dimensiuni mici sau când nu generează fenomene obstructive.

d. Tumori renale

Pot fi benigne (rareori) sau maligne.

(1) Adenocarcinomul renal este o masă solidă care distorsionează conturul renal; poate avea densitate omogenă; în evoluţie, densitatea este heterogenă din cauza hemoragiei şi necrozei. CT permite evidenţierea extinderii spre vena renală şi spre vena cavă inferioară, spre ganglionii retroperitoneali. CT permite, de asemenea, o detecţie precoce a unui carcinom recurent după nefrectomie (este investigaţie obligatorie în perioada imediat postoperatorie).

(2) Metastaze

Spre deosebire de carcinom, care, de regulă, este unilateral şi unifocal, metastazele sunt tipic bilaterale, multifocale, mici, localizate în corticală. Imaginea CT per se nu poate diferenţia imaginile metastatice de tumorile primitive, nici de invazia limfomatoasă renală sau de pielonefrita acută severă bilaterală, fiind necesară o corelare cu datele clinice.

(3) Limfoame

Invazia metastatică este mai frecventă în limfoamele nonhodgkiniene. Aspectul CT este nespecific, cel mai frecvent prezentându-se ca noduli multipli bilaterali. Când invazia rinichiului se face direct, prin contiguitate retroperitoneală a bolii, rinichiul este mărit de volum şi distorsionat. Limfomul primitiv renal este de excepţie, deoarece rinichii nu conţin ţesut limfoid.

(4) Tumora Wilms

Este cea mai frecventă cauză de neoplasm renal la copii, cu evoluţie de regulă unilaterală, cu aspect CT de masă solidă, heterogenă, ca urmare a necrozei. Prezenţa de calcificări este neobişnuită, indicând mai curând diagnosticul de neuroblastom. CT nu poate diferenţia tumora Wilms de hamartomul renal (tumoră benignă a copilului).

(5) Angiomiolipoamele – cele mai obişnuite tumori benigne ale rinichiului, sunt hamartoame formate din grăsime, muşchi neted, vase anormale. Aspectul CT diferă în funcţie de predominanţa unuia din cele trei elemente; CT în dinamică evidenţiază natura hipervasculară a tumorii.

(6) Tumorile pelvisului renal

Aspectul CT este de masă intraluminală nodulară, ale cărei margini devin şi mai evidente după administrarea substanţei de contrast. Leziunile pot infiltra grăsimea peripelvică.

e. Leziuni vasculare

(1) Stenoza de arteră renală – este sugerată de încărcarea parenchimatoasă inegală cu substanţă de contrast injectată i.v. De partea afectată iodofilia corticalei este mult mai scăzută faţă de cea neafectată, iar diferenţierea dintre corticală şi medulară este mult mai puţin evidenţiabilă în timpii precoci ai injectării. Aspectul descris e însoţit şi de apariţia mult întârziată a substanţei de contrast la nivelul căilor urinare intrarenale de partea afectată. Imaginea este de atrofie uniformă, difuză, a parenchimului renal. Când leziunea este bilaterală, nu se poate face diagnostic diferenţial cu glomerulonefrita cronică.

(2) Infarctul renal

Semnul haloului cortical (inelului) constă în creşterea densităţii la periferia parenchimului infarctat, datorată perfuziei din vasele colaterale; semnul este sugestiv, dar nespecific, deoarece poate fi întâlnit şi în necroza tubulară acută, în necroza corticală acută şi în tromboza de venă renală.

(3) Necroza corticală acută

La CT se evidenţiază un halou subţire între capsula şi corticala renală. Aspectul este necaracteristic.

(4) Tromboza de venă renală

În faza acută, CT evidenţiază lărgirea venei renale şi nefromegalie. Ulterior, rinichiul scade în dimensiuni.

f. Boli inflamatorii

(1) Pielonefrita acută

• Indicaţiile CT sunt:
– pielonefrita acută recurentă;
– aspect UIV neconcludent;
– suspiciunea unei tumori renale.

• Aspectul CT obişnuit este de discretă nefromegalie, fără alte modificări.

Termenul de striaţii este folosit pentru a descrie o arie care pleacă de la calice până la capsulă, cu densitate diminuată şi care este datorată edemului peritubular, scăderii fluxului urinar tubular şi diminuării perfuziei corticale. Acest aspect se transformă ulterior („se vindecă") în cicatrice a cărei densitate creşte, însoţindu-se de retracţie a calicelor şi a capsulei pe aria respectivă. Leziunile focale pielonefritice au aspect de masă cu densitate uşor crescută, examinarea CT putându-le diferenţia de abcesele renale; procesele focale sunt lobare ca distribuţie, dar nu se extind în spaţiile peri şi paranefrice.

(2) Pielonefrita emfizematoasă

Este întâlnită la bolnavii diabetici sau la cei cu imunodeficienţă dobândită (posibil iatrogenă); rezoluţia superioară a CT permite diferenţierea formaţiunilor gazoase de abcese, caverne, spaţii peri- sau pararenale.

(3) Pielonefrita cronică

CT confirmă datele ecografice - rinichi mici, asimetrici – oferind o mai bună rezoluţie privind definirea cicatricilor parenchimatoase şi a segmentelor hipertrofiate; de regulă oferă date inferioare UIV.

(4) Tuberculoza renală

Elementele CT sugestive pentru TBC sunt:
– rinichi mici, asimetrici;
– îngroşarea peretelui pelvisului renal şi a ureterului;
– pelvis renal mic sau obliterat prin fibroză difuză;
– stenoză a joncţiunii ureteropelvice sau a ureterului;
– dilataţie caliceală cu detritusuri, cazeum, calcificări, calculi;
– cavităţi corticale;
– îngroşare a corticalei.

(5) Pielonefrita xantogranulomatoasă

Prezintă o formă focalizată şi una difuză:

• În forma difuză, CT diferenţiază un rinichi mare; parenchimul este înlocuit de mase cu densitate mică (calice dilatate, abcese) cu pereţi mult îngroşaţi (ţesut de granulaţie şi comprimarea parenchimului); litiaza este regulă, pelvisul renal este contractat, cu pierderea grăsimii pelvisului renal. Extinderea perirenală este evidentă către compartimentele peri- şi pararenale, către psoas şi ţesuturile moi ale flancului.

• În forma focală, leziuni similare celor descrise anterior sunt observate în jurul unui calice obstruat sau în jurul unui pol al rinichiului; restul parenchimului renal este normal. Diagnosticul diferenţial cu tumorile renale maligne şi mai ales cu tumorile de tip Grawitz, care au o morfologie foarte asemănătoare, este dificil.

• Traumatismele renale

O UIV care nu oferă date semnificative impune efectuarea CT; o UIV normală exclude o leziune traumatică semnificativă şi nu necesită efectuarea CT. CT poate detecta infarctele renale focale, hematoame subcapsulare peri- şi pararenale, ca şi eventuale extravazări ale urinei. Examenul CT evidenţiază şi posibilele leziuni retroperitoneale sau ale altor organe abdominale. Efectuarea CT în dinamică permite eventuale indicaţii chirurgicale.

(7) Transplantul de rinichi

CT nu oferă elemente paraclinice superioare ecografiei, iar nefrotoxicitatea substanţei iodate de contrast face ca CT să fie utilizată de excepţie în diagnosticarea complicaţiilor transplantului renal.

(8) Anomalii congenitale

Pot fi detectate şi prin alte investigaţii mai puţin costisitoare, CT având ca indicaţie de elecţie imposibilitatea localizării unuia sau ambilor rinichi prin investigaţii obişnuite.

g. Sindromul de afectare a căilor urinare

Căile urinare intra- sau extrarenale pot fi afectate diferit în nefropatii în funcţie de etiologia şi de gradul de evoluţie al bolii. Astfel, suprafaţa de distribuţie a căilor urinare intrarenale şi a celor de la nivelul pelvisului renal poate fi mult diminuată în cazul compresiei extrinseci generate de edemul intraparenchimatos difuz, care apare în fazele incipiente ale afecţiunilor sau în puseele acute din cadrul evoluţiei acestora. Gradul de întindere a dilatării căilor urinare diferă după nivelul obstrucţiei (joasă sau înaltă). Dilatarea unor căi urinare intrarenale mici (tije minore, cupe caliceale) decelate la examenul CT în diferite regiuni ale rinichiului, fără a se demonstra o continuitate morfologică a dilatării (mai ales, dacă se asociază cu leziuni sechelare atrofiante sau calcificate la nivelul parenchimului şi cu diminuarea funcţiei rinichiului afectat) pot sugera un proces inflamator cronic renal cu evoluţie lungă, cum se întâmplă în pielonefritele cronice sau în tuberculoza renală. Dilatarea localizată a că-

ilor urinare intrarenale mici se mai poate produce și prin efectul de tracționare pe care îl au asupra căilor leziunile sclerofibroase în formare (situație în care tracționarea pereților căilor urinare intrarenale se asociază cu diminuarea localizată a grosimii parenchimului renal adiacent și cu formarea unor incizuri pe suprafața capsulei aferente parenchimului renal afectat).

h. Sindromul de afectare a spațiului perirenal

Și aceste afecțiuni pot fi clasificate, din punct de vedere al semiologiei CT, în leziuni difuze și leziuni localizate.

(1) Leziunile difuze

Sunt reprezentate de existența unui grad de infiltrație densă difuză, mai mult sau mai puțin intensă, a grăsimii din spațiul perirenal. Această modificare este foarte ușor detectabilă prin investigarea CT, deoarece în mod normal grăsimea din spațiul perirenal (fiind unul din cele mai pure țesuturi grase din organism) este foarte omogenă. Orice fel de infiltrat al grăsimii perirenale (așa cum se întâmplă în procesele perinefritice ce însoțesc afecțiuni nefrologice) determină creșterea densității spontane a grăsimii perirenale, lucru foarte ușor de decelat prin analiza densimetrică. Afectarea grăsimii perirenale este, în aceste cazuri, difuză, interesând toată suprafața renală, spre deosebire de infiltrația densă a acesteia, care apare în cadrul leziunilor tumorale renale care depășesc capsula, situație în care leziunea infiltrativă este limitată la grăsimea perilezională. În cazurile în care investigarea CT se face imediat după un puseu inflamator renal acut, infiltrarea densă a grăsimii perirenale poate fi însoțită și de o discretă îngroșare uniformă a fasciei perirenale (de obicei cea anterioară). În mod normal, fascia perirenală este o structură anatomică ce nu poate fi vizualizată CT (este foarte subțire); orice afectare patologică care determină îngroșarea acesteia o face vizibilă la investigarea CT.

(2) Leziunile localizate

Sunt reprezentate de formarea colecțiilor abcedate perirenale. De cele mai multe ori, colecțiile perirenale sunt decelate concomitent cu agentul cauzator reprezentat de abcesul renal care, prin evoluție spre capsula renală, ajunge să fuzeze în spațiul perirenal după depășirea acesteia. Există însă și situații în care nu mai putem identifica leziunea renală inițială (sau decelăm numai modificări renale secundare), dar identificăm abcesul perirenal.

• Din punctul de vedere al semiologiei CT, abcesul perirenal este o leziune formată dintr-o componentă centrală neiodofilă cu densități semifluide și dintr-o capsulă iodofilă a cărei morfologie poate diferi puțin de capsula abceselor renale datorită faptului că gradul important de infiltrație densă a grăsimii renale adiacente poate face dificilă decelarea conturului extern al capsulei. Colecția perirenală poate fuza de la locul de formare către toate compartimentele spațiului perirenal respectiv (ventral, dorsal, caudal, cranial), păstrând dispoziția spațială a distribuției anatomice a spațiului perirenal. Din acest motiv, colecția perirenală nu va fuza niciodată dintr-o parte în alta (din dreapta în stânga sau invers), știut fiind că spațiile perirenale anterior și posterior dintr-o parte nu comunică cu cele din partea contralaterală, ele fiind despărțite de grăsimea ce înconjoară marile vase retroperitoneale. Stabilirea exactă a dimensiunilor și a direcțiilor de fuzare este imperios necesară tratamentului chirurgical. Când abcesele perirenale ajung la dimensiuni foarte mari, acestea pot disloca rinichiul din lombă și pot fuza chiar în structurile musculoaponevrotice ale peretelui lombei.

• Pionefroza – apare la examenul CT ca un rinichi mare, care nu mai prezintă deloc parenchim funcțional, parenchimul fiind redus la câteva travee dense ce delimitează căile urinare intrarenale mult dilatate. Conținutul căilor urinare este lichidian, cu densități ce sugerează consistența semifluidă (conținut purulent). Uneori pot fi prezente bule de gaz, alteori septurile de parenchim dispar, aspectul fiind de o imensă cavitate cu semne CT de abcedare.

F. Rezonanța magnetică nucleară

Termenul încă folosit este de rezonanță magnetică nucleară; în țările anglo-saxone este folosit termenul de imagine de rezonanță magnetică (RMI) pentru a proteja psihicul bolnavului.

Aspectul normal

Diversele tehnici de efectuare a RMI oferă imagini diferite ale structurilor renale.

În imagine TI-SE cortexul apare de intensitate superioară medularei, nefiind atât de luminos ca zonele hilare sau perirenale.

Hilul renal este intens luminos datorită prezenței țesutului adipos. Fluxul sanguin nu produce semnal pentru RMI; arterele și venele dau imagini tubulare sau rotunde, care pornesc din regiunea hilară.

Anomalii congenitale

RMI este o modalitate exactă de diagnostic a anomaliilor congenitale: agenezie, duplicare, uropatie obstructivă congenitală, rinichi în potcoavă. Ecografia oferă aproape aceleași date la un preț net inferior.

Obstrucția

În obstrucția acută rinichiul poate fi normal, cu o ușoară scădere a contrastului între corticală și medulară. În obstrucția cronică, diferențierea corticalei de medulară este aproape imposibilă, rinichiul fiind de dimensiuni reduse. Administrarea concomitentă a substanței de contrast cu diuretic permite diagnosticul diferențial între obstrucție și insuficiența renală, cauzată de unele afecțiuni parenchimatoase.

Infecția

Aspectul RMI este determinat de intensitatea și distribuția edemului renal. În PNA severă rinichiul este mărit de volum, diferențierea corticomedulară fiind imposibilă. În leziunile bacteriene interstițiale focale se observă arii lobare ce merg din medulară spre corticală. Abcesele renale dau o imagine de masă cu intensitate slabă a semnalului, nediferențiabilă de imaginea pe care o dau chisturile sau neoplasmele renale excavate.

Bolile renale parenchimatoase

Rezultatele examinării prin RMI în bolile parenchimatoase renale, ca și în stenoza de arteră renală, nu sunt superioare celor oferite de examenul ecografic.

Chisturi, tumori

RMI este o investigație suplimentară ecografiei și CT în studierea maselor tumorale intrarenale, putând aduce elemente privind extensia tumorii spre vena cavă inferioară și țesuturile adiacente. Pentru practician, investigația screening este ecografia, investigația de precizare de diagnostic este CT.

Transplant

RMI este utilă diferențierii necrozei tubulare acute de rejetul acut:

– în rejetul acut rinichiul este mărit de volum, cu contur rotund, cu scăderea diferențierii delimitării corticală-medulară și cu scăderea gradului de penetrare a vaselor în parenchimul renal;

– în necroza tubulară acută, aspectul RMI este evasinormal. Nu au fost puse în evidență modificări ale RMI în leziunile produse prin nefrotoxicitatea ciclosporinei.

G. Rezonanța magnetică în spectroscopie

Este cea mai nouă metodă neinvazivă de diagnostic, folosind același principiu și aceleași instrumente ca și RMI; nucleii folosiți sunt P31, C13, H1 și F19. Cel mai folosit este P31 pentru a studia metabolismul de transfer energetic, hidroliza ATP-ului și determinarea pH-ului intracelular. Deși este o metodă cu sensibilitate mare, promițătoare pentru viitor, are marele dezavantaj că necesită metode adiacente de corecție.

H. Biopsia renală

Indicații

a. Glomerulopatii

(1) Sindrom nefritic acut primar, atunci când este bănuită o GN rapid progresivă sau în sindroame nefritice în care persistă HTA; valori scăzute ale C3 sau/și alterarea funcției renale după 2 - 3 luni de tratament;

(2) Sindroame nefrotice:

• la adult, chiar la diagnosticare;

• la copil, la diagnosticare dacă sunt însoțite de scăderea C3; după 4 - 6 săptămâni de terapie cortizonică ineficientă; în cazul recăderilor în cursul terapiei cortizonice;

(3) Glomerulopatii în cadrul bolilor sistemice:

• LES cu proteinurie și/sau sediment anormal sau funcție renală alterată;

• suspiciune de granulomatoză Wegener, poliarterită nodoasă sau angeită de hipersensibilizare;

(4) Proteinurie asimptomatică:

• cu funcție renală normală, după 6 - 12 luni de microhematurie și/sau proteinurie severă; încă de la diagnosticare, dacă se bănuiește LES;

• cu funcție renală alterată, mai ales dacă există microhematurie și/sau hipertensiune și diagnosticul este incert;

(5) Hematurie izolată – în suspiciune de boală Berger sau în nefrită familială;

b. IRA, atunci când condițiile o permit, în:

(1) cauze incerte de IRA;

(2) glomerulonefrite rapid progresive (suspiciune clinică);

(3) după 3 - 6 săptămâni de evoluție fără recuperare;

(4) suspiciune de nefrită interstițială acută.

c. IRC incertă cu rinichi de dimensiuni cvasinormale

d. Transplant:

(1) în cazul în care suspectăm recurența bolii de bază, rejetul transplantului, toxicitatea ciclosporinei;

(2) insuficiența funcțională de cauză incertă.

Contraindicații

a. Absolute

(1) diatezele hemoragice (s-au putut realiza biopsii la pacienți cu tulburări de crază sanguină în IRA, prin administrare de desmopresină);

(2) terapie anticoagulantă; nu se va folosi heparina 10 zile după BR;

(3) tumoră intrarenală – contraindicație datorită riscului major de diseminare;

(4) rinichi unic – o tehnică precisă poate evita complicațiile.

b. Relative

(1) valorile tensionale crescute: cresc riscul sângerărilor și al fistulelor arteriale în urma intervenției;

(2) afecțiunile febrile impun amânarea biopsiei;

(3) hidronefroza;

(4) abcese perinefretice;

(5) nefrocalcinoza extensivă;

(6) anemia severă;

(7) IRC terminală;

(8) obezitatea marcată.

Pregătirea pentru biopsie

Bolnavul va fi internat în ziua intervenției și va ține post absolut cel puțin 8 ore. Anamneza pacientului trebuie să excludă din istoricul său toate eventualele contraindicații ale biopsiei. Probele biologice necesare sunt:

– hemoleucograma completă;
– probe de coagulare: timp de protrombină, timp parțial de tromboplastină;
– probă de sânge pentru eventuale transfuzii;
– sumar de urină și urocultură, ca probe martor.

Pregătirea psihologică a bolnavului nu trebuie neglijată. Sedarea pacientului se face cu 90 de minute înainte de procedură, utilizând: meperidină, prometazină, clorpromazină sau diazepam.

Localizarea rinichiului

Pacientul va fi așezat în decubit ventral, cu un sac de nisip plasat sub abdomenul superior și ultimele coaste, pentru a fixa rinichiul într-o poziție cât mai apropiată de tegumentul lombar. Numeroși nefrologi utilizează tehnica puncției „oarbe": fără localizare prealabilă a rinichiului cu metode ce folosesc izotopi sau substanțe de contrast, introduc un ac explorator, pe lângă care vor introduce acul de biopsie până când au certitudinea că se află în țesut renal (bizoul acului se deplasează în ritmul inspirațiilor bolnavului). Locul de predilecție pentru puncții renale este situat la 1 cm superior față de limita inferioară a rinichiului drept. Există numeroase tehnici care ajută medicul să realizeze o biopsie ghidată.

a. Localizarea prin pielografie

Prima din punct de vedere istoric a fost parțial abandonată, deoarece dă o eroare medie de 3,9 cm pentru lungime și 1,4 cm pentru lățime și expune la o absorbție de radiație de 4,4 cGy. Se măsoară pe pielogramă distanța între marginea laterală renală, ultima coastă și procesul spinos al vertebrei corespunzătoare. Pe tegumentul pacientului se va trasa limita laterală a rinichiului, paralelă cu coloana, ultima coastă și marginea mușchiului paraspinos drept. Se va executa puncția în punctul situat la 2,5 cm medial de linia laterală și la 1,5 cm inferior de ultima coastă (la pacienții peste 150 cm înălțime), perpendicular pe tegument.

b. Localizarea prin fluoroscopie

Fără eroare; necesită o staționare de 30 de minute în camera fluoroscopică, cu expunere de 30 - 180 secunde și doza de radiație absorbită de 3 cGy/90 sec. Se injectează substanța de contrast, Hypaque (diatrizoat sodic 50 - 60%) sau Renografin (diatrizoat meglumine), 1-2 ml/kgc; se va efectua un film la interval de 3 minute. Sub fluoroscop se va trasa o linie orizontală sub limita polului inferior renal. Atât introducerea acului explorator, cât și a celui de biopsie vor fi urmărite intermitent sub fluoroscop.

c. Localizarea prin ecografie

Este preferată: nu expune bolnavul la radiații nocive, este precisă; funcțională și la insuficienți renali. Se obțin imagini ale planurilor succesive ale regiunii renale, care se înregistrează fotografic. Se marchează limita polului inferior pe ecografia în plan longitudinal și se pot suprapune pe imagi-

ne markeri electronici care determină cu precizie adâncimea și unghiul de pătrundere ale acului.

d. Localizarea prin metode radioizotopice

Cu o oră înaintea procedurii, se administrează substanța marcată radioactiv (Tc-Fe-acid ascorbic). Bolnavul se plasează sub camera gamma și conturul rinichilor va apărea vizibil pe ecranul osciloscopului, unde va fi desenat cu creion cerat. Cu markeri de Co57 se va determina, la nivelul tegumentelor lombare, locul unde se va efectua puncția. După localizarea rinichiului este realizată anestezia pielii și a țesuturilor subcutanate cu lidocaină; se introduce acul explorator până este depășită capsula renală, observând mișcările acului, ce coincid cu mișcările respiratorii ale pacientului. Se marchează adâncimea pe ac și se introduce lent anestezicul. După o mică incizie la piele, în cursul unei pauze postexpir, se introduce acul de biopsie, prin care vor fi prelevate probele de țesut.

Tehnica prelevării probelor

Biopsia percutană oferă o precizie de 95% în prelevarea de probe pozitive de țesut renal. Instrumentul cel mai frecvent utilizat este acul Franklin-Silverman. Acul este introdus cu stiletul component; după atingerea poziției optime stiletul este retras și se introduc dispozitivele de tăiere. Acul este lăsat să urmeze mișcările respiratorii; în cursul pauzei postexpir, în decursul a 1 - 2 secunde, se inseră mecanismele de tăiere, apoi, prin mișcare de rotație, se va avansa amboul acului pentru a le acoperi; acul va fi extras rapid și proba va fi privită imediat microscopic pentru certificarea calității (conținutul în glomeruli). Au fost realizate și instrumente mai puțin traumatizante – acele Tru-Cut (Travenol, Baxter). În cazul grefelor intraperitoneale sau la copii de vârstă mică este sugerată procedura de biopsie deschisă.

Biopsia deschisă

Prezintă risc mai mic de sângerare și o precizie de 100%.

Indicații:

– malformațiile renale (rinichi mic, în potcoavă, rinichi unic);
– diateze hemoragice;
– HTA;
– obezitate;
– transplantul renal.

Se prelevează țesut din planul superficial. Nu se utilizează când este necesară analiza glomerulilor juxtaglomerulari (scleroze focale și segmentale, nefronoftizie) și are dezavantajul de a necesita anestezie generală și risc infecțios postoperator.

Îngrijirea postbiopsie

După efectuarea unui pansament compresiv, pacientul va rămâne la pat 24 de ore; se vor controla:

– presiunea arterială, alura ventriculară: la 15 minute timp de 1 oră, la 1 oră timp de 3 ore, la 4 ore interval, împreună cu temperatura corporală;
– hematocritul la 4 și la 12 ore după intervenție;
– sumar de urină din fiecare micțiune, pentru controlul hematuriei.

Imediat după procedură se vor face examene ecografic, radiologic sau CT pentru excluderea unei extravazări masive de sânge sau urină. Este indicată cura de diureză pentru a scădea riscul de obstrucție prin cheaguri sanguine. Evitarea eforturilor timp de o săptămână.

Complicații

Durerile lombare și hematuria microscopică timp de 48 de ore post PBR sunt considerate normale. Complicațiile posibile ale biopsiei sunt:

– hematuria macroscopică – incidență de 5 - 7%, se poate stopa după repaus la pat sau necesită embolizări cu Gelfoam;
– hematom perirenal – frecvență relativ mare de apariție, subdiagnosticat clinic, dar decelabil prin CT;
– fistule arteriovenoase – incidență mică, majoritatea se închid spontan;
– infarct renal;
– infecții renale, sepsis;
– colică renală secundară obstrucției prin cheaguri sanguine;
– obstrucții ureterale;
– pierdere temporară a funcției renale;
– biopsierea involuntară a organelor adiacente: splină, pancreas, intestin, vezică biliară, glandă suprarenală.

Interpretarea biopsiilor renale

a. Pregătirea pieselor în funcție de tehnica de examinare

(1) Microscopia optică

• Fixarea probelor se face utilizând unul dintre cei patru reactivi:

– Bouin alcoolic;
– soluție Helly;
– formalină neutră;

– paraformaldehidă – poate fi utilizată şi pentru microscopie electronică.

• Încorporarea în parafină se realizează după deshidratarea în soluţii alcoolice, având în vedere sensibilitatea crescută a probelor de ţesut renal (nu vor fi expuse mai mult de 15- 30 de minute în soluţiile fixatoare). Metodele moderne realizează încorporarea în material plastic (glicol sau metacrilat de butil) şi colorare cu albastru-toluidină.

• Tăierea: o probă calitativă va putea fi tăiată cu ajutorul microtomului, în secţiuni cu dimensiuni de 3 microni. Secţiunile vor fi numerotate.

• Colorarea se face cu diverse substanţe pentru secţiuni diferite provenind din aceeaşi probă; se folosesc în mod curent:

– hematoxilina, eozina – folosite pentru procese inflamatorii, depozite fibrinoide, hematii;
– reactivul PAS (utilizat, pentru descrierea structurii glomerulului şi mezangiu);
– tricrom (folosit pentru membrana bazală glomerulară);
– PASM (periodic acid-silver metenamină, pentru detaliile MBG).

Coloraţii speciale – utilizate pentru amiloid (roşu Congo), hemoglobină, fibrină, hemosiderină, calciu, acid uric.

(2) Microscopia electronică

• Fixarea, după tratare prealabilă cu paraformaldehidă, se realizează prin imersie în acid osmic.

• Încorporarea în mediu plastic (Epon, Arardite), permite secţionarea în felii de 1 micron grosime, care vor fi colorate cu albastru-toluidină sau examinate ca atare.

(3) Imunofluorescenţa

• Încorporarea materialului trebuie să-l protejeze împotriva degradării substratului antigenic ce va fi evidenţiat prin IF. Imediat după această operaţiune, se procedează la îngheţarea probei în azot lichid şi păstrarea la -70°C. Pentru tehnica imunoperoxidazei se poate face încorporarea în parafină.

Antiserurile utilizate sunt comercializate ca atare: seruri monoclonale şi policlonale corespunzând claselor de Ig umane, lanţurilor lor, proteinelor plasmatice; calitatea lor influenţează major pe cea a rezultatelor, fiind necesară testarea prealabilă cu sisteme standard.

• Ca markeri sunt frecvent utilizaţi: fluoresceinizotiocianatul, rhodamina, peroxidazele.

• Secţionarea în felii de 2 - 4 microni grosime se face în criostat, fixarea în acetonă sau etanol.

• Sunt incubate în serurile marcate, timp de 30-60 de minute la temperatura camerei, apoi spălate şi încorporate în mediu nonfluorescent.

b. Examinarea pieselor

(1) Microscopia optică

Examinarea se face pentru toate secţiunile pregătite, apoi se aleg pentru detalii anumite secţiuni; diagnosticul poate fi pus pe examinarea secţiunilor cu minim 15 glomeruli. Datele oferite de acest tip de examinare sunt:

– anomalii glomerulare: de celularitate, de dimensiuni, expansiune mezangială, depozite, îngroşare capilară, necroze, crescenturi, scleroze, îngroşare a capsulei Bowman;
– anomalii tubulare: vacuolizare, degenerare, necroză, cilindri, atrofie focală sau difuză;
– anomalii interstiţiale: edem, fibroză, inflamaţie;
– procese vasculare: scleroză, hialinizare, îngustare, tromboză, necroză, inflamaţie.

(2) Microscopia electronică

Examinează cu predilecţie modificările glomerulare:

– modificările capilarelor: detaşări endoteliale, îngroşări ale membranei bazale capilare, depozite (precizând structura lor), formare de spiculi;
– modificări mezangiale: depozite sau expansiuni mezangiale, proliferări celulare.

(3) Imunofluorescenţa

Datorită degradării rapide, probele se examinează imediat şi se execută microfotografii. Se studiază:

– prezenţa substanţelor de interes: IgA, C3, fibrinogen;
– concentraţia substanţelor de interes, funcţie de intensitatea colorării probei;
– distribuţia depozitelor: pericapilară, mezangială, interstiţială sau de-a lungul membranei;
– forma depozitelor: granulare, lineare, pseudolineare, neregulate.

c. Aspecte anatomopatologice renale

(1) Glomerulare

i) Microscopia optică poate vizualiza:

• creşterea dimensiunilor glomerulare:

– prin dilataţia capilarelor – în hipertrofii pe rinichi unic, în cardiopatii cianogene, pneumopatii cronice, hemopatii, drepanocitoză;
– creşterea celularităţii – mono- şi polimorfonucleare mezangiale sau intraluminale, celulele capsulei Bowman (cu compresie pe capilare);
– edemaţierea celulelor componente – endoteliale, în preeclampsie; epiteliale, în sindromul nefrotic;
– depozite – Ig, C, fibrinogen, la nivel mezangial sau capilar;
– scleroză difuză, cu creşterea matricei mezangiale (în diabet zaharat, glomerulonefrite cro-

nice) sau focală, simulând o cicatrice post reacție inflamatorie.

• diminuarea dimensiunilor ghemului capilar – este produsă de îngustarea lumenului arteriolar, cu ischemie secundară; evoluția îndelungată duce la scleroză atrofică (glomerul acelular, colabat, fără conținut sanguin), așa cum se observă în glomerulonefrite cronice;

• simplificarea structurii – este determinată de cicatrice sau de lărgirea unei anumite porțiuni glomerulare;

• crescenturile sunt markeri de severitate a bolilor glomerulare. Cele celulare sunt caracteristice nefropatiei lupice, nefrosclerozelor maligne, iar cele de dimensiuni mari, determinând obstrucție, apar în GNRP; evoluția este spre fibroză. Crescenturile fibroase primare se descriu în colapsul ischemic și în nefritele de iradiere;

• adeziunile – reprezintă sinechii formate între capilare și capsula Bowman, ca răspuns la diverse agresiuni.

Lumenul capilar poate fi modificat astfel:
– dilatat, prin obstrucție cu hematii (paralizia glomerulară);
– plin cu fibrină și trombocite (glomerulonefrite, sindrom nefrotic) sau cu trombi hialini (LES), fibrinoși (tromboze arteriolare), hialini lipidici (diabet zaharat).

Necroza poate fi:
– primară, cu kariorexis și fragmentarea polimorfonuclearelor (LES);
– secundară trombozelor, cu ischemie și cu dezintegrarea ulterioară a pereților capilari.

Corpii hematoxilinici – specifici LES, reprezintă material nuclear dezintegrat și înglobat de macrofage.

ii) Microscopia electronică

Modificările lumenului capilar
– endoteliul poate suferi:
  – „swelling“– citoplasmă abundentă, palidă;
  – descuamare – LES, nefrite de iradiere;
  – depuneri subendoteliale – sindromul hemolitic uremic;
  – interpoziții mezangiale – GNF mezangiocapilară;
  – înglobare de particule microvirus-like – LES.
– membrana bazală poate fi modificată prin:
  – subțiere și dilatație capilară – nefrite ereditare;
  – îngroșare – DZ, glomerulopatii avansate, hipotiroidie, sclerodermie;
  – dedublări – sindromul Alport;
  – pauze – GNRP;
  – spiculi pe versantul epitelial – GN membranoproliferativă.

Epiteliul visceral prezintă:
– fuziunea proceselor podocitare – sindrom nefrotic, nefrită de iradiere;
– descuamare cu necroză;
– hipertrofie;
– vacuole proteice sau lipidice;
– depozite imune amiloid-like.

Depozitele peretelui capilar pot fi:
– proteice, dense;
– de fibrină, cu structură periodică;
– de fibrinogen, laxe, pe versantul endotelial al membranei bazale;
– imune, lanțuri ușoare lambda și kappa la nivelul membranei bazale;
– de amiloid, fibrilare, cu orice localizare.

Matricea mezangială este examinată de preferință prin ME.

Modificările sale pot fi:
– în procese acute se evidențiază reticularea matricei;
– în diabetul zaharat apar benzi groase la nivelul matricei;
– în procesele cronice apar benzi subțiri și neregulate;
– depozitele proteice, de amiloid, de glomeruloscleroză diabetică tind să se acumuleze de-a lungul membranei bazale și să înlocuiască matricea.

iii) Imunofluorescența

Are rol major în determinarea tipurilor depozitelor glomerulare, deci a tipului de leziune. Nefritele cu complexe imune dau acumulări de Ig și C de-a lungul peretelui capilar. Nefroza lipoidă se diferențiază de scleroza focală (depozite segmentare) și nefropatia membranoasă (depozite granulare de Ig și C). GN mezangiocapilară prezintă depozite neregulate de compuși ai complementului, fără Ig, ceea ce o diferențiază de GNDAc.

Boala Berger se caracterizează prin depozite de IgA mezangiale. Nefrita lupică prezintă în mezangiu depozite de Ig și C. Depozitele lineare de Ig și C sunt caracteristice afecțiunilor cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (GNRP, GN extracapilară, Goodpasture).

(2) Tubulare

• Modificarea celulelor tubulare

Degenerarea poate fi:
– vacuolară – deficite de K, intoxicație cu etilenglicol; diagnostic diferențial cu încărcarea glucidică;
– lipidică – degenerarea se diferențiază de absorbția lipidică excesivă;
– cu picături de hialin – ischemie severă, diferențiată de încărcarea proteică;
– cu substanțe speciale – Fe, Ca.

Se descriu şi degenerări celulare circumscrise pe zone citoplasmatice, zone ce vor fi digerate enzimatic (exemplu: pinocitoza – pierderea marginii în perie a celulelor tubulare). Necroza este de două tipuri distincte:

– lichefiere – vacuole, edem mitocondrial, liză nucleară, detaşare celulară;
– coagularea – picnoză nucleară şi densificarea citoplasmatică, cu ratatinare celulară şi distrucţie locală.

Regenerarea – din celulele sănătoase apar celule tinere, plate, care produc treptat organite şi vor deveni funcţionale. Atrofia – prin ischemie sau leziune directă duce la micşorarea şi modificarea formei celulare, cu pierderea organitelor (celule „clare").

• Modificările membranei bazale tubulare

Îngroşarea – apare în diabet zaharat, boala depozitelor lanţurilor uşoare, atrofii tubulare de etiologie diversă.

Dedublarea – este diferenţiabilă prin imunofluorescenţă de structura dublă fiziologică.

Depozitele membranare pot fi proteice, imune, cu dispoziţie lineară sau granulară.

• Modificările lumenului tubular

Acumularea de cilindri este sugestivă pentru anumite afecţiuni renale:

– cilindri hialini (proteine);
– cilindri granulari (celule tubulare degenerate);
– cilindri hematici (hematurii de origine glomerulară);
– cilindri leucocitari (pielonefrită acută sau cronică);
– cilindri cristalini (după administrare de droguri puţin solubile).

(3) Ţesut interstiţial

Inflamaţia acută oferă un tablou cu predominanţa mononuclearelor, degenerări tubulare şi dereglări vasculare; eozinofilele apar în stări alergice; prezenţa hematiilor este marker de gravitate. Inflamaţia prelungită evoluează spre fibroză, cu densitate crescută a ţesutului interstiţial şi depozite lipidice, amiloide.

(4) Vase sanguine

Modificările vizibile microscopic constau în:

– scleroză arterială cu fibroza intimei şi hialinizare, descrise în HTA, DZ;
– îngroşări „în foaie de ceapă" ale intimei, evoluând spre necroză fibrinoidă – în HTA malignă şi sindrom hemolitic uremic;
– necroză fibrinoidă în PAN, crioglobulinemie;
– complexe imune arteriolare în LES;
– anevrisme în purpura trombotică trombocitopenică;
– prezenţa trombilor arteriolari în necroze.

Bibliografie

1. Abuelo JG, *Proteinuria. Diagnostic Principles and Procedures*, Ann Intern Med 98, 1983.
2. Andres A, Praga M, Bello I, *Hematuria Due to Hypercalciuria and Hyperuricosuria in Adult Patients*, Kidney Int 36, 1989.
3. Avram M, *Proteinuria*, Plenum, New York, 1986.
4. Bernard DB, *Extrarenal Complications of the Nephrotic Syndrome*, Kidney Int 33, 1988.
5. Bettman MA, Morris TW, *Recent Advances in Contrast Agents*, Radiol Clin North Am, 1986, nr. 24.
6. Brenner BM, Rector FC Jr, *The Kidney*, WB Saunders, Philadelphia, 2004.
7. Carson CC, Segura JW, Greene LF, *Clinical Importance of Microhematuria*, JAMA 241, 1979.
8. Chrispin AR, Gordon I, Hall C, *Diagnostic Imaging of the Kidney and Urinary Tract in Children*, Springer-Verlag, Berlin, 1980.
9. Ciocâlteu Al, *Insuficienţa Renală Cronică*, editura ICTCM, 1994.
10. Ciocâlteu A, *(sub redacţia): Nefrologie*, ediţia a 2-a. Infomedica, Bucureşti, 2001.
11. Dzau VJ, *Renal and Circulatory Mechanisms in Congestive Heart Failure*, Kidney Int. 31, 1987.
12. Edelman CM, *Pediatric Kidney Disease*, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.
13. Epstein M, *The Kidney in Liver Diseases*, ed 3, Williams & Wilkins, Baltimore, 1988.
14. Fairley KF, Birch DF, *Hematuria: a Simple Method for Identifying Glomerular Hematuria*, Kidney Int. 21, 1982.
15. Fischbach A, *Manual of Laboratory Diagnostic Tests*, Second Edition, Lipincott, Philadelphia, 1984.
16. Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW, *Adult and Pediatric Urology*, third edition, Mosby – Year Book, 1996.
17. Grundy SM, Vega GL, *Rationale and Management of Hyperlipidemia of the Nephrotic Syndrome*, Am J Med 87, 1989.
18. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, *The Principles and Practice of Nephrology*, Mosby Year Book, 1995.
19. Massry S, Glassock R, *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.
20. Narins RG, Riley U, *Polyuria. Simple and Mixed Disorders*. Am J Kidney Dis 17, 1991.
21. Rappel G, *Renal Biopsy. How Effective, What Technique and How Safe ?* Journal of Nephrology, 1, 1996.
22. *Semiologie medicală* – Cursul Catedrei de Semiologie Medicală, UMF „Carol Davila", Bucureşti.
23. Sklar AH, Chaudhary BA, *Reversible Proteinuria in Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, Arch Intern Med 148, 1988.
24. Sutton JM, *Evaluation of Hematuria in Adults*, JAMA 263, 1990.
25. Ursea N, *Tratat de nefrologie*, editura Artprint, Bucureşti, 1994.

capitolul 5

GLOMERULONEFRITELE

Spătaru Daniela Margareta, Bogeanu Carmen

CLASIFICAREA GLOMERULONEFRITELOR (GN)

A. Clasificare etiologică

a. GN primitive – etiologie necunoscută

b. GN secundare – infecțioase, toxice, neoplazice, ereditare

B. Clasificare topografică

a. GN difuză – afectarea întregii populații de nefroni

b. GN focală (= lezarea unui număr variabil de nefroni) și segmentară (= afectare a unor zone din glomerul)

C. Clasificare evolutivă

a. GN acute

b. GN subacute – rapid progresive

c. GN cronice

D. Clasificare imunologică

a. prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (MBG) – sindromul Goodpasture

b. prin complexe imune circulante (CIC) – glomerulopatia lupică

c. prin leziuni glomerulare minime (LGM)

E. Clasificare morfologică

a. NG cu leziuni glomerulare minime

b. NG cu leziuni glomerulare segmentare și focale

c. NG cu leziuni glomerulare difuze

1. neproliferative:

– NG membranoasă (sinonim: GN extramembranoasă).

2. proliferative:

– NG acută endocapilară (sinonim: GN acute postinfecțioase);

– NG mezangială (cu sau fără depozite de IgA);

– NG proliferativă idiopatică cu „semilune" (sinonim: GN extracapilară);

3. membranoproliferativă (sinonim: GN mezangiocapilară).

Corelația dintre sindroamele clinice ale NG și leziunile histoimunologice nu este simplă și inechivocă, deoarece:

– aceleași agresiuni pot produce leziuni diferite la bolnavi diferiți și, invers, aceleași leziuni pot fi determinate de agenți cauzali diferiți;

– leziunile sunt rezultatul cauzei și nu pot fi considerate întotdeauna ca elemente specifice bolii; un anumit aspect histologic poate fi asociat cu sindroame clinice diferite;

– nu există o relație simplă între aspectul histologic și caracterele clinice.

Clasificarea NG ar trebui să țină seama de etiologie, patogenie, manifestări clinice – lucru dificil de realizat.

F. Clasificare morfologică și evolutivă

a. Corelarea datelor morfologice cu cele evolutive se face, de regulă, în serviciile care nu practică PBR și în sens invers: se bănuiește (chiar se „diagnostichează") o GN proliferativă, atunci când tabloul clinic este de sindrom nefrotic impur. Din datele oferite de studii pe mii de cazuri cu PBR se face doar o apreciere statistică asupra sindroamelor cu care pot evolua diferite leziuni morfologice. GN rapid progresivă evoluează ca formă mixtă și nu are o leziune morfologică patognomonică.

b. Corelații clinico-patologice în nefropatiile glomerulare

În funcție de manifestările clinice, se poate suspecta tipul de afectare glomerulară.

1. Hematuria microscopică asimptomatică

(i) Nefropatia cu membrană bazală subțire;

(ii) Nefropatia cu IgA;

(iii) GN mezangioproliferativă;

(iv) Sindrom Alport.

2. Hematuria macroscopică recurentă – (i), (ii), (iii)

3. Sindrom nefritic acut

(i) GN difuză proliferativă acută – GN poststreptococică;

(ii) GN proliferativă difuză sau focală – NG cu IgA, nefrita lupică.

4. Proteinuria asimptomatică

(i) Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS);

(ii) GN mezangioproliferativă.

5. Sindromul nefrotic

(i) GN cu modificări minime;

(ii) GN membranoasă idiopatică sau secundară (LES, hepatită tip B);

(iii) GSFS;

(iv) GN mezangioproliferativă;

(v) GN membranoproliferativă tip I și II;

(vi) Glomeruloscleroza diabetică;

(vii) Amiloidoza.

6. IRA

(i) GN proliferativă difuză acută – GN poststreptococică;

(ii) GN crescentică

– GN cu Ac antiMBG;

– GN cu CIC;

– GN cu Ac anticitoplasmă neutrofilă (ANCA).

7. Insuficiență renală rapid progresivă – GN crescentică

8. Sindrom vasculitic pulmonar – renal

(i) GN cu Ac antiMBG (sindrom Goodpasture);

(ii) GN cu complexe imune:

– LES;

– purpură Henoch-Schönlein;

– vasculita crioglobulinemică.

(iii) GN cu Ac ANCA:

– poliarterita nodoasă;

– granulomatoza Wegener;

– sindrom Churg-Strauss.

c. Anormalitățile urinare persistente asimptomatice erau definite ca „glomerulonefrite acute vindecate cu defect"; această titulatură a fost schimbată din motive discutabile, primul fiind acela că „vindecarea" era, de fapt, o cronicizare. Termenul mai poate fi încă folosit dacă:

- bolnavul nu mai prezintă HTA, edeme;
- episodul nefritic acut a avut loc cu cel mult doi ani în urmă;
- PBR nu evidențiază leziuni membranoproliferative sau de scleroză focală și segmentară.

G. Concluzii

Există 2 tipuri de GN: acute și cronice; ele pot evolua, în funcție de diferitele combinații ale proteinuriei, de RFG, edeme, HTA și modificările sedimentului urinar, astfel:

- forma vasculară – predomină HTA;
- forma edematoasă (cu sindrom nefrotic) – predomină proteinuria și edemele;
- forma mixtă – edem + HTA;
- forma rapid progresivă – IRC terminală în 6 luni – 2 ani de la debut;
- forma asimptomatică – hematurie +/- proteinurie minime.

SINDROAME NEFRITICE

SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Definiție

Complex de manifestări clinice, urinare și funcționale renale, rezultat al leziunilor renale ce interesează inițial sau predominant glomerulii.

Patogenia imună

Demonstrată pentru majoritatea leziunilor glomerulare acute sau cronice, este considerată mecanism patogenic esențial al glomerulonefritelor; au fost identificate două tipuri de mecanisme umorale prin care se produc glomerulonefritele:

- anticorpi antimembrană bazală glomerulară, detectați în imunofluorescență sub formă de depozite lineare de imunoglobuline (asociate sau nu cu complement) de-a lungul pereților capilarelor glomerulare.

– complexe imune circulante, depozitate în glomeruli, detectabili în imunofluorescență sub formă de depozite discontinue, granulare, de imunoglobuline și complement.

Fiziopatologia

Are ca mecanisme:

– constituirea unor obstrucții vasculare regionale, cu consecințe hemodinamice intrarenale și sistemice;
– modificările hemodinamice pot fi amplificate sau diminuate prin scăderea presiunii oncotice, anemia secundară, hiperactivitatea simpatică, hipertensiunea arterială etc.;
– anomaliile funcției renale rezultate din disfuncționalitatea nefronilor lezați și a reacțiilor adaptative din nefronii funcționali restanți, în condițiile reducerii numărului lor și ale modificărilor hemodinamicii intrarenale;
– manifestările clinice rezultă din interrelațiile leziunilor glomerulare de diferite tipuri, severitatea și durata lor, consecințele lor funcționale și acțiunea unor factori sistemici circulatori, nervoși și umorali.

Semiologia sindromului glomerular acut

a. Simptome și semne clinice

(1) Debut acut după 10-14 zile de la o angină acută sau o altă infecție streptococică, prin:

– hematurie;
– hipertensiune arterială;
– proteinurie;
– retenție de apă și sodiu;
– evoluție obișnuită spre vindecare spontană.

(2) Hematuria:

– de regulă macroscopică, poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei suferințe glomerulare acute;
– nu există sindrom nefritic acut fără hematurie macroscopică sau microscopică.

(3) Edemul renal:

– principală manifestare clinică în forma acută a sindromului nefritic;
– este una din expresiile hipervolemiei;
– nu este dependent de nivelul proteinuriei, ci de oligoanuria inițială;
– instalare rapidă, brutală;
– regresie spontană, după vindecarea leziunilor glomerulare.

(4) Hipertensiunea arterială:

– cvasiregulă în sindromul nefritic acut;
– este sistolo-diastolică;
– maxima nu depășește 200 mmHg;
– corelată clinic cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin și paraclinic cu hematuria;
– ameliorare/dispariție corelate cu regresiunea leziunilor;
– participă, ca factor primordial, la apariția fenomenelor de insuficiență ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

(5) Tulburări de diureză

– oligurie inițială – sindromul nefritic acut poate debuta ca sindrom de IRA;
– când boala debutează cu anurie și când oligoanuria persistă – prognostic nefavorabil;
– se pot corela cu intoxicația uremică, dezordinile hidroelectrolitice și acido-bazice ale unui posibil sindrom de insuficiență renală acută.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria

– valori obișnuite: 1-3 g/zi;
– originea glomerulară a proteinuriei este certă la valori mai mari de 3 g/zi;
– este neselectivă;
– rareori are rang nefrotic.

(2) Cilindruria – însoțește proteinuria (cilindri hialini) și hematuria (cilindri eritrocitari).

(3) Hematuria

– coexistă cu cilindruria eritrocitară; aspectul dismorfic al eritrocitelor traduce originea sa înaltă, glomerulară;
– uneori este unica manifestare a sindromului nefritic acut.

c. Semne funcționale renale

– scad valorile filtrării glomerulare (măsurată prin clearance-ul creatininei); este semn funcțional pasager; densitatea urinară spontană este normală; valorile peste 1020 ale densității urinare spontane sugerează o proteinurie masivă.

d. Semne bioumorale

– creșterea retenției azotate:
  – moderată și pasageră; corelată cu durata și severitatea oligoanuriei;
  – revine la normal în decurs de 6-8 săptămâni;
– scăderea globală a complementului și a componentei C3;
– creșterea titrului ASLO peste 200 unități (ca și a antistreptokinazei, antihialuronidazei, anti DNA-azei etc.) cu revenire la normal după 4-12 săptămâni, ca indicator biologic al infecției streptococice recente;
– prezența în secrețiile faringiene sau cutanate a streptococilor din grupa A;
– descoperirea în urină a unor cantități crescute a produșilor de degradare a fibrinei;
– evidențierea crioglobulinelor circulante;
– hiperinoză;

– proteina C reactivă prezentă;
– hiperalfa 2 globulinemie.

Profilul funcţional glomerular al suferinţei renale
– rezultă din discrepanţa scăderii clearance-ului creatininei endogene, în condiţiile păstrării capacităţii de concentrare (urini cu densităţi normale şi natriureză redusă).

Cauzele sindromului nefritic acut
– glomerulonefrite acute poststreptococice;
– alte glomerulonefrite acute bacteriene, virale şi parazitare;
– leziuni glomerulare acute în: lupusul eritematos diseminat, purpura Henoch-Schönlein, PAN, sindrom Goodpasture, sindromul hemolitic uremic etc.;
– nefropatia gravidică;
– glomerulonefrita cu depozite de IgA, IgM;
– glomerulonefrita proliferativă mezangială.

SINDROMUL NEFRITIC CRONIC

Tipuri

În funcţie de predominanţa HTA sau a edemelor şi de rapiditatea evoluţiei spre insuficienţă renală cronică, sunt descrise 4 tipuri clinice de sindrom nefritic cronic:

(1) forma vasculară – cu HTA (proteinurie < 3,5 g/zi);

(2) forma cu sindrom nefrotic – cu edeme (proteinurie > 3,5 g/zi, fără HTA);

(3) forma mixtă – cu HTA şi edeme (ca un sindrom nefrotic impur);

(4) forma rapid progresivă – IRC terminală în 6 luni - 2 ani.

N.B. numai 1/4 din sindroamele nefritice cronice au în antecedente un sindrom nefritic acut.

Semne urinare

a. Hematuria
– este spontană, persistentă, microscopică;
– accentuată de efort, de badijonarea faringelui (probă de provocare) sau de afecţiuni intercurente;
– se însoţeşte rar de cilindrurie eritrocitară (aceştia apar în acutizări);
– hematiile sunt dismorfice;
– corelată cu HTA;
– devine macroscopică în acutizări sau în maladia Berger;
– indicator al evolutivităţii afecţiunii;
– indicator al leziunilor proliferative şi al corticorezistenţei.

b. Proteinuria
– absenţa ei poate exclude diagnosticul de sindrom nefritic cronic;
– este persistentă;
– valori de 0,5-2 grame/zi;
– creşte în acutizări;
– scade cantitativ după apariţia sindromului de insuficienţă renală cronică;
– scăderea spontană sau după corticoterapie indică o posibilă vindecare;
– scade cantitativ după AINS, IEC, dar revine la valoarea iniţială la întreruperea tratamentului;
– este neselectivă;
– ca regulă generală, are aceeaşi semnificaţie ca hematuria.

c. Cilindruria
– însoţeşte proteinuria şi hematuria;
– poate lipsi în afara acutizărilor;
– cilindri ceroşi şi giganţi apar odată cu insuficienţa renală cronică.

Semne clinice

a. Hipertensiunea arterială
– sistolo-diastolică;
– apare precoce şi este agravată de apariţia insuficienţei renale cronice.

b. Edemele
– lipsesc în sindromul nefritic cronic;
– proteinurie nonnefrotică + edeme la un pacient cu GNC semnifică:
  – acutizarea leziunilor renale;
  – insuficienţă cardiacă;
  – dietă hipoproteică prelungită;
  – aport excesiv de sare;
  – insuficienţă renală acută;
  – insuficienţă renală cronică în stadiul final.

c. Tulburările de diureză
– oligurie în fazele de acutizare;
– poliurie, ca prim mecanism de compensare a unei insuficienţe renale cronice;
– nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice;

d. Tulburările de micţiune nu apar în glomerulopatii, decât prin supraadăugarea unei infecţii urinare joase.

Reducerea capacităţii funcţionale renale
– clearance-ul creatininei scade la < 75% NFA;
– densitatea urinară se menţine normală la > 50% NFA.

Cauzele sindromului glomerular cronic
– glomerulonefrita cronică poststreptococică;
– alte glomerulonefrite cronice infecţioase;

– glomerulonefrite cronice primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG, hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc.

SINDROMUL NEFRITIC CRONIC ACUTIZAT

Se caracterizează prin:
- lipsa intervalului liber (acutizarea se produce intrainfecțios).
- lipsa stigmatelor infecției streptococice (apar după 2-3 săptămâni).
- retenția azotată poate avea valori mari, care nu scad după reluarea diurezei.
- diagnostic de certitudine prin PBR.

SINDROMUL GLOMERULAR RAPID PROGRESIV

Debut, evoluție
- ca sindromul nefritic acut, la care se adaugă:
  - evoluție rapidă spre insuficiență renală terminală;
  - frecvent, are ca substrat morfologic proliferarea extracapilară.

Cauze
- glomerulonefrite poststreptococice cu evoluție subacută și alte glomerulonefrite infecțioase;
- glomerulonefrita idiopatică extracapilară;
- leziuni glomerulare din boli de sistem (sindrom Goodpasture, PAN etc.).

GLOMERULONEFRITELE ACUTE

Definiție

GNA este definită ca apariția bruscă a unui sindrom nefritic la un bolnav cu glomeruli indemni.

Diagnostic

Diagnosticul sindromului nefritic acut separă GNA în 2 mari categorii: GNA cu scăderea complementului și GNA cu complement normal.

Sindromul nefritic acut cu complement scăzut
- boli sistemice: LES, endocardita infecțioasă, abcese viscerale, nefrita de shunt, crioglobulinemia;
- boli renale: GNA postinfecțioasă, GN membranoproliferativă.

Sindromul nefritic acut cu complement normal
- boli sistemice: poliarterita nodoasă, vasculite de hipersensibilizare, granulomatoza Wegener, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture;
- boli renale: nefropatia cu IgA, glomerulonefrita rapid progresivă.

Etiopatogenie

Factorii etiologici se împart în infecțioși și noninfecțioși.

Infecțioși
- GNAPS (streptococul beta hemolitic grup A – 1,2,3,4,12,18,25,49,55,57,60).
- GNA nonstreptococice: endocardita infecțioasă; leptospiroza; bacteriemia cu stafilococ; pneumonia pneumococică; meningococemia; febra tifoidă; sifilis secundar; infecții virale acute (citomegalovirus, varicela, v. Epstein-Barr, hepatita B, Coxsackie); mycoplasma (rar); trichineloza; toxoplasmoza; malaria falciparum.

Noninfecțioși
- boli de sistem: LES; purpura Henoch-Schönlein; vasculite necrotizante; sindrom Goodpasture; sindrom Alport.
- boli glomerulare primitive: nefropatia cu IgA (boala Berger); GN proliferativă mezangială; GN membranoproliferativă.

Leziuni histologice
- GNA nu se definesc prin manifestarea clinică, ci prin leziunile histologice; sunt nefropatii glomerulare (primitive) proliferative difuze.
- GNA sunt boli produse prin acțiunea complexelor imune; în cele mai multe NG factorul inițiator nu poate fi definit; NG umane sunt mediate imun. Ele pot fi produse prin: localizarea intraglomerulară a complexelor imune circulante; fixarea glomerulară a antigenelor externe și formarea locală de complexe imune; formarea de anticorpi anti-MBG.

Aceste procese determină activarea complementului și formarea complexului C5b-9 sau „complex de atac al membranei" (CAM) care – împreună cu mediatorii inflamației, implicarea unor componente celulare specifice extrinseci (macrofage și PMN) sau intrinseci (celule endoteliale și epiteliale), agregarea plachetară și coagularea – produc pierderea funcției renale și leziuni glomerulare permanente.

În acest context trebuie precizate 2 elemente:

– factorii genetici individuali (de exemplu genele complexului HLA) pot influența calitatea răspunsului imun (unele genotipuri HLA determină un răspuns imun scăzut) și variații în acțiunea mediatorilor inflamației;
– interacțiunile dintre factorii inițiatori ai NG, mediatorii inflamației, răspunsul imun al gazdei și alterările tisulare sunt complexe; glomerulii au un repertoriu limitat de răspuns la numeroase agresiuni.

Modificările fundamentale ale integrității morfofuncționale glomerulare sunt:

– alterarea permselectivității peretelui capilar glomerular, ceea ce duce la trecerea unei cantități anormale de proteine în spațiul Bowman și în urină = proteinurie;
– alterarea suprafeței de filtrare și/sau a conductivității hidraulice a peretelui capilar; consecința hipercelularității este îngustarea/ocluzia anselor capilare glomerulare, care determină reducerea RFG (cresc ureea și creatinina; oligurie, retenție hidrosalină);
– tulburări în excreția de NaCl și H_2O, ceea ce duce la expansiunea de volum extracelular; retenția de sare și apă se poate manifesta prin edeme și/sau HTA;
– migrarea elementelor celulare circulante din sânge în lumenul nefronilor, manifestată prin excreție urinară crescută de eritrocite, leucocite, cilindri și celule epiteliale tubulare.

Proliferarea celulară poate fi endocapilară, cuprinzând celulele endoteliale și mezangiale situate pe versantul intern al capilarului, și extracapilară, interesând celulele epiteliale situate pe versantul extern al capilarului.

Proliferarea celulelor epiteliale, asociată cu cea a macrofagelor, duce la constituirea formațiunilor semilunare („crescents"), care pot fi segmentare sau circumferențiale, interesând o parte sau tot glomerulul; semnificația lor este peiorativă, indicând o evoluție rapid progresivă a leziunii glomerulare. Leziunile neproliferative sunt evidențiate numai prin microscopie electronică și constau în modificări ale celulelor epiteliale, cu ștergerea și fuziunea proceselor pediculate. Aceste leziuni se pot asocia cu proliferare mezangială și/sau hialinoză focală și segmentară. Leziunile pereților capilarelor glomerulare apar sub forma îngroșării membranei bazale sau sub forma unor depozite de material proteic pe versantul endotelial (endomembranos) sau epitelial (extramembranos) sau în interiorul membranei bazale. Natura depozitelor responsabile de leziunile pereților este precizată de examenul în imunofluorescență, care evidențiază prezența de imunoglobuline, anumite fracțiuni ale complementului sau fibrină. Depozitele pot lua aspect linear (în GN cu anticorpi anti-MBG) sau granular (GN prin complexe imune). Leziunile mezangiului: sporirea matricei, proliferarea celulelor mezangiale, infiltrarea în flocculus a PMN și/sau a monocitelor, depozite de fibrină, imunoglobuline, complement, amiloid. La aceste categorii lezionale difuze sau focale, globale sau segmentare, se mai adaugă, în evoluție: obstruarea lumenului capilarelor prin depozite de fibrină/imunoglobuline și scleroza, stadiul final al numeroaselor leziuni glomerulare. Leziunile glomerulare se asociază, mai ales în stadiul terminal, cu leziuni interstițiale și tubulare.

PBR este necesară pentru diagnostic mai ales la adulți, din cauza etiologiei diverse (la copil este vorba cel mai adesea de o GNA poststreptococică), pentru a aprecia tipul de proliferare celulară, tipul de complexe imune și depozite de Ig și a diferenția GNA de GNRP. PBR furnizează informații importante pentru prognostic și tratament.

Corelații anatomo-clinice

Tipurile de leziuni glomerulare care se instalează brutal și dau un tablou clinic de sindrom nefritic acut sunt:

– GNDA endocapilară – în GNDAc poststreptococică;
– GN proliferativă mezangială – în boala Berger;
– GN proliferativă extracapilară – în vasculite sistemice;
– GN mezangiocapilară;
– GN focală și segmentară – în PAN, LES, endocardită.

Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică (GNDAPS) sau glomerulonefrita proliferativă endocapilară pură

Frecvența bolii

Este necunoscută, din cauza numărului mare de forme subclinice (forme subclinice/forme manifeste = 4/1). Frecvența este crescută în țările cu standard economic scăzut. Boala se observă sporadic sau sub formă epidemică (miniepidemii, în colectivitățile cu igienă defectuoasă). Copiii sunt mai frecvent afectați decât adulții. Incidența cea mai mare este între 2-6 ani. Sub 2 ani se întâlnește în proporție de 5%, iar cazurile care apar după vârsta de 40 ani reprezintă doar 5-10%. Sexul masculin este de două ori mai frecvent afectat decât cel feminin. Incidența familială este de 40%.

Etiologie. Epidemiologie

Cauza obișnuită a GNDAPS este o infecție de tract respirator superior (faringită, amigdalită) sau

cutanată (impetigo sau scabie infectată) produsă de streptococi, care, prin particularitățile lor, sunt numiți nefritigeni. Ei pot fi identificați prin serotiparea unor proteine din peretele celular (proteinele M și T).

a. Streptococul beta hemolitic

Este responsabil pentru majoritatea cazurilor de GNDA.

Asocierea GNDAc cu RAA este întâlnită doar în maximum 5% din cazuri. RAA poate surveni numai după infecții orofaringiene, dar nu după infecții cutanate. GNDA survine după infecții orofaringiene sau/și cutanate. Streptococii A tipurile 47, 49, 55 și 57 sunt cei mai frecvent întâlniți în infecțiile streptococice cutanate. Alte tipuri, în special 1, 2, 4 și 12 sunt izolați mai frecvent din infecțiile rinofaringiene. Excepțional, este incriminat streptococul din grupa C (S. zooepidemicus). Grupele A și C au un antigen comun – endostreptozina, antigen streptococic citoplasmatic – considerat antigenul responsabil de acțiunea nefritigenă.

b. Reactivitatea la infecție

În producerea infecției streptococice sunt incriminate o susceptibilitate familială și factori favorizanți, care modifică reactivitatea organismului (frig, umezeală, regim carențat proteic, efort, vaccinări, intoxicații, intervenții chirurgicale). Nu se poate face o corelație între antigenele HLA și GNDAPS.

Patogenie

GNDAPS este o afecțiune mediată imun; este considerată boală a complexelor imune, fără ca natura sistemului Ag-Ac să fie precizată până în prezent.

Clasic, se considera că exotoxina streptococică eliberată în circulație se fixează pe capilarele glomerulului, unde formează autoantigenul care va stimula formarea de autoanticorpi, urmată de activarea complementului. S-au efectuat multiple cercetări pentru determinarea naturii antigenelor implicate, a locului interacțiunii lor și a rolului jucat de reactivitatea autoimună – cercetări nefinalizate până în prezent. Schema lui von Albertini (agresiune microbiană redusă la individ normoergic = glomerulonefrită în focar; agresiune microbiană severă la individ hiperergic = GNDAc) aparține istoriei medicinei.

În producerea GNDAPS au fost incriminate mai multe mecanisme de formare a depozitelor imune:

- antigenii streptococici circulanți, derivați din tulpinile nefritigene, se fixează pe glomerul și, având rolul de „antigen plantat", vor induce formarea in situ de complexe imune, care activează complementul;
- intervenția autoimunității: streptococii eliberează neuraminidaza, care desializează IgG; aceste molecule cationice de IgG se fixează pe glomeruli prin interacțiuni de sarcină electrică și generează un răspuns anti IgG; diminuarea acidului sialic glomerular sugerează pierderea situsurilor anionice din capilare și din mezangiu. Moleculele anti IgG se fixează la IgG atașată anterior la glomerul și amplifică formarea depozitelor imune (aceasta explică demonstrarea de titruri mari de factori reumatoizi în serul multor bolnavi cu GNDAPS, în prima săptămână de boală, prezența de depozite anti IgG la biopsiile renale; anticorpii extrași din rinichi – în cazurile fatale sunt predominant IgG fără reactivitate față de streptococi și cu reactivitate anti IgG importantă); nu se știe dacă autoimunitatea este evenimentul patogenic central din GNDAPS sau este doar un epifenomen.
- anticorpii față de antigenii streptococici reacționează încrucișat cu antigenii glomerulari.
- tradițional, GNDAPS este considerată o boală cauzată de depunerea de complexe imune circulante (CIC), fapt dovedit de prezența unui titru crescut de CIC în ser; există tot mai multe dovezi și asupra realizării in situ a reacției antigen – anticorp.

Ca și în boala serului, imunitatea celulară joacă un rol patogenic; gradul proteinuriei se poate corela cu infiltrarea cu monocite și poate fi blocată cu ser antimacrofagic sau prin tratament cu ciclosporină; participarea imunității celulare este demonstrată și de infiltratul cu limfocite CD4+ și monocite în glomeruli și în interstițiu.

Manifestări clinice

a. Perioada de latență

Corespunde unui interval liber de 10-14 zile între infecția inițială și debutul clinic al nefropatiei, după o infecție rinofaringiană și de 3-6 săptămâni, după infecția cutanată. Infecția care precede boala poate fi însoțită de simptome evidente (febră, faringită) sau pacienții pot fi asimptomatici. Un interval scurt sau apariția intrainfecțioasă a sindromului nefritic acut corespund fie unei acutizări a unei maladii renale cronice preexistente, fie unei glomerulonefrite cu IgA. Formele subclinice ale GNDAPS se diagnostichează la pacienți cu o infecție streptococică recentă care sunt complet asimptomatici, dar dezvoltă hematurie microscopică și scăderea complementului seric, cu sau fără HTA; biopsiile renale la acești pacienți evidențiază glomerulonefrită endocapilară.

cutanată (impetigo sau scabie infectată) produsă de streptococi, care, prin particularitățile lor, sunt numiți nefritigeni. Ei pot fi identificați prin serotiparea unor proteine din peretele celular (proteinele M și T).

a. Streptococul beta hemolitic

Este responsabil pentru majoritatea cazurilor de GNDA.

Asocierea GNDAc cu RAA este întâlnită doar în maximum 5% din cazuri. RAA poate surveni numai după infecții orofaringiene, dar nu după infecții cutanate. GNDA survine după infecții orofaringiene sau/și cutanate. Streptococii A tipurile 47, 49, 55 și 57 sunt cei mai frecvent întâlniți în infecțiile streptococice cutanate. Alte tipuri, în special 1, 2, 4 și 12 sunt izolați mai frecvent din infecțiile rinofaringiene. Excepțional, este incriminat streptococul din grupa C (S. zooepidemicus). Grupele A și C au un antigen comun – endostreptozina, antigen streptococic citoplasmatic – considerat antigenul responsabil de acțiunea nefritigenă.

b. Reactivitatea la infecție

În producerea infecției streptococice sunt incriminate o susceptibilitate familială și factori favorizanți, care modifică reactivitatea organismului (frig, umezeală, regim carențat proteic, efort, vaccinări, intoxicații, intervenții chirurgicale). Nu se poate face o corelație între antigenele HLA și GNDAPS.

Patogenie

GNDAPS este o afecțiune mediată imun; este considerată boală a complexelor imune, fără ca natura sistemului Ag-Ac să fie precizată până în prezent.

Clasic, se considera că exotoxina streptococică eliberată în circulație se fixează pe capilarele glomerulului, unde formează autoantigenul care va stimula formarea de autoanticorpi, urmată de activarea complementului. S-au efectuat multiple cercetări pentru determinarea naturii antigenelor implicate, a locului interacțiunii lor și a rolului jucat de reactivitatea autoimună – cercetări nefinalizate până în prezent. Schema lui von Albertini (agresiune microbiană redusă la individ normoergic = glomerulonefrită în focar; agresiune microbiană severă la individ hiperergic = GNDAc) aparține istoriei medicinei.

În producerea GNDAPS au fost incriminate mai multe mecanisme de formare a depozitelor imune:

– antigenii streptococici circulanți, derivați din tulpinile nefritigene, se fixează pe glomerul și, având rolul de „antigen plantat", vor induce formarea in situ de complexe imune, care activează complementul;

– intervenția autoimunității: streptococii eliberează neuraminidaza, care desializează IgG; aceste molecule cationice de IgG se fixează pe glomeruli prin interacțiuni de sarcină electrică și generează un răspuns anti IgG; diminuarea acidului sialic glomerular sugerează pierderea situsurilor anionice din capilare și din mezangiu. Moleculele anti IgG se fixează la IgG atașată anterior la glomerul și amplifică formarea depozitelor imune (aceasta explică demonstrarea de titruri mari de factori reumatoizi în serul multor bolnavi cu GNDAPS, în prima săptămână de boală, prezența de depozite anti IgG la biopsiile renale; anticorpii extrași din rinichi – în cazurile fatale sunt predominant IgG fără reactivitate față de streptococi și cu reactivitate anti IgG importantă); nu se știe dacă autoimunitatea este evenimentul patogenic central din GNDAPS sau este doar un epifenomen.

– anticorpii față de antigenii streptococici reacționează încrucișat cu antigenii glomerulari.

– tradițional, GNDAPS este considerată o boală cauzată de depunerea de complexe imune circulante (CIC), fapt dovedit de prezența unui titru crescut de CIC în ser; există tot mai multe dovezi și asupra realizării in situ a reacției antigen – anticorp.

Ca și în boala serului, imunitatea celulară joacă un rol patogenic; gradul proteinuriei se poate corela cu infiltrarea cu monocite și poate fi blocată cu ser antimacrofagic sau prin tratament cu ciclosporină; participarea imunității celulare este demonstrată și de infiltratul cu limfocite CD4+ și monocite în glomeruli și în interstițiu.

Manifestări clinice

a. Perioada de latență

Corespunde unui interval liber de 10-14 zile între infecția inițială și debutul clinic al nefropatiei, după o infecție rinofaringiană și de 3-6 săptămâni, după infecția cutanată. Infecția care precede boala poate fi însoțită de simptome evidente (febră, faringită) sau pacienții pot fi asimptomatici. Un interval scurt sau apariția intrainfecțioasă a sindromului nefritic acut corespund fie unei acutizări a unei maladii renale cronice preexistente, fie unei glomerulonefrite cu IgA. Formele subclinice ale GNDAPS se diagnostichează la pacienți cu o infecție streptococică recentă care sunt complet asimptomatici, dar dezvoltă hematurie microscopică și scăderea complementului seric, cu sau fără HTA; biopsiile renale la acești pacienți evidențiază glomerulonefrită endocapilară.

b. Perioada de stare

După o perioadă de astenie, bolnavul instalează brusc, deseori nocturn, dureri lombare necolicative, de intensitate variabilă, febră, frisoane, stare generală alterată.

Sindromul nefritic acut (edeme, hematurie, HTA cu sau fără oligurie) este forma cea mai frecventă de manifestare a GNDAPS; în 40% din cazuri apare sindrom nefritic acut complet, tipic; 95% dintre bolnavi prezintă cel puţin 2 semne.

(1) Proteinuria este neselectivă, cu valori obişnuite de 1-3 g/24 ore. Proteinuria nefrotică, cu sau fără hipoalbuminemie şi hiperlipemie, este prezentă la debut la 4-5% din copii şi la 20% din adulţi; acest debut „nefrotic" este, pe termen lung, de prognostic mai rezervat decât sindromul nefritic acut, având ca substrat morfologic proliferarea mezangială. Sub 1% din cazuri evoluează către GNRP, la biopsia renală evidenţiindu-se proliferare glomerulară extracapilară extensivă. Există forme de GNDA în care proteinuria este sub 1 g/l sau nu poate fi evidenţiată, bolnavul fiind anuric.

(2) Edemele (prezente în 85% din cazuri) predomină, în primele zile, la faţă şi sunt de obicei moderate, de regulă necorelate cu nivelul proteinuriei. Edemul generalizat este mai frecvent la copiii mici. Ascita şi revărsatul pleural sunt mai rar întâlnite. Edemele sunt consecinţa expansiunii volumului extracelular, secundar diminuării excreţiei de Na şi apă, fie prin dezechilibru glomerulotubular (diminuarea fracţiei filtrate cu conservarea sau creşterea reabsorbţiei tubulare de Na şi apă), fie prin hiperactivitatea sistemului renină – angiotensină, care uneori persistă, în ciuda hipervolemiei.

(3) Hematuria este macroscopică la 1/3 din bolnavi şi microscopică la 2/3; de regulă, debutul este macroscopic, ulterior persistând microscopic. Recurenţa hematuriei macroscopice indică un nou puseu nefritic sau prezenţa maladiei Berger. Se însoţeşte uneori de disurie datorată, probabil, urinii hiperconcentrate; acest fapt poate evoca o infecţie urinară, dar urinile sunt sterile. Hematuria microscopică însoţită de cilindri hematici este totdeauna prezentă; nu există GNDA fără hematurie.

Acest postulat este azi luat în discuţie din 2 motive:

– frecvenţa mare a glomerulopatiilor primitiv cronice, la care suspectăm antecedente de sindrom nefritic acut fără hematurie (! 2/3 din cazurile de GNDA au numai hematurie microscopică);
– numeroase cazuri de GNDA diagnosticate morfologic, dar la care hematuria lipseşte; au fost descrise şi cazuri complet asimptomatice.

Există o corelaţie destul de strânsă între hematurie şi hipertensiunea arterială:

– prezenţa ambelor este regulă în sindromul nefritic acut;
– dispariţia ambelor este obişnuită când afecţiunea evoluează spre vindecare;
– persistenţa hipertensiunii, chiar şi în absenţa hematuriei, indică evoluţia spre cronicizare;
– episoadele hematurice, chiar microscopice, indică un puseu de acutizare a leziunilor, chiar în absenţa „accelerării" HTA (mai ales la bolnavii care nu instalează oligurie).

(4) Oliguria tranzitorie este prezentă în jumătate din cazuri; anuria este rară, fiind determinată de o proliferare endocapilară asociată cu proliferare extracapilară.

(5) Hipertensiunea arterială, decelată la două treimi din cazuri – clasic, absenţa ei impunea reconsiderarea diagnosticului – este moderată. Uneori, copiii şi vârstnicii o tolerează cu dificultate. Alături de retenţia hidrosalină, HTA poate fi responsabilă de apariţia unei insuficienţe cardiace cu edem pulmonar acut – situaţie în care bradicardia indusă de HTA este înlocuită cu tahicardie, iar valorile TA scad – sau de tulburări cerebrale (cefalee, amauroză tranzitorie, confuzii, somnolenţă, convulsii), în special la vârstnici. Manifestările cerebrale pot domina tabloul clinic la copil, ducând la confuzie cu o boala neurologică.

(6) Alte manifestări clinice nespecifice sunt: dureri lombare şi/sau abdominale, greaţă, vărsături, subfebrilitate. Ocazional, pot apărea artralgii, artrite şi variate erupţii cutanate care pot preta la confuzie cu LES şi/sau purpura Henoch-Schönlein. Uneori, semnele clinice sunt mult mai discrete şi se limitează doar la un sindrom urinar (proteinurie şi hematurie izolate) descoperit printr-un examen sistematic, după o infecţie streptococică; numeroase asemenea cazuri au fost descrise în anturajul bolnavilor cu GNDA.

Manifestări clinice în GNAPS

– hematurie macroscopică	50%
– edeme	85%
– hipertensiune	60-80%
– insuficienţă cardiacă stângă/globală	23%
– manifestări cerebrale	20%
– oligoanurie	35%

Modificări bioumorale

a. Examenul urinei

(1) Produşi de degradare ai fibrinei şi fibrinopeptide apar în urină doar în faza iniţială a bolii.

(2) Proteinuria şi hematuria sunt constante; leucocituria poate fi patologică, dar cu valori mult inferioare hematuriei. Proteinuria este neselectivă, iar cantitativ variază între 0,5-3 g/24 ore, în funcţie de severitatea şi natura leziunilor subiacente. Până la jumătate din cazuri pot evolua cu proteinurie sub

1 g/24 ore, ceea ce creează probleme de diagnostic și de urmărire a evoluției, atunci când avem la dispoziție un laborator care nu dozează proteinuriile sub 1 g/l. Sindromul nefrotic apare într-un număr redus de cazuri. Originea glomerulară a hematuriei este atestată de prezența de hematii dismorfice, alterate (vizualizate cu microscopia cu contrast de fază) și de cilindri hematici.

(3) Densitatea urinară este normală, dar aceasta permite diferențierea doar de necroza tubulară acută, nu și de acutizările GN cronice.

(4) Natriureza și calciuria sunt scăzute.

(5) Scăderea eliminării ionilor de H+ și K+ se datorează hipervolemiei – care inhibă activitatea reninei plasmatice (ARP) și secreția de aldosteron – și diminuării excreției tubulare prin acidoză renală tubulară tip IV. Există retenție hidrosalină cu inversarea raportului Na^+/K^+ urinar, cu hemodiluție și hiponatremie; în perioada de vindecare crește eliminarea urinară de Na^+ și Cl^-.

b. Examenul sângelui

(1) Ureea sanguină este moderat crescută la mai mult de jumătate din bolnavi (sindromul azotemic al GNDA); de regulă, valorile sale nu depășesc 100 mg/dl decât în formele cu anurie care depășește 24 ore sau/și în formele febrile.

(2) Creatinina serică este normală sau moderat crescută; clearance-ul de creatinină, ușor scăzut în faza inițială a bolii, revine la normal odată cu rezoluția bolii (evoluție paralelă cu remiterea leziunilor proliferative). Fluxul sanguin renal este mai puțin influențat, dar fracția de filtrare este scăzută.

(3) Endotelina și factorul natriuretic atrial (FNA) sunt crescute în faza inițială a bolii; creșterea care urmează este paralelă cu severitatea retenției hidrosaline.

(4) Anemia din GNDA este moderată, normocromă, normocitară și este secundară, ca și hipoalbuminemia hemodiluției.

(5) Reactanții de fază acută – au valori crescute: ceruloplasmina, α1 antitripsina, fibrinogenul, proteina C reactivă (aceasta este crescută precoce și este un marker sensibil pentru infecția streptococică); VSH-ul este crescut constant (80-100 mm/oră).

c. Examene microbiologice

Infecția streptococică este cercetată prin prelevări faringiene și cutanate, în care streptococul cauzal se evidențiază într-un număr variabil de cazuri (culturi pozitive în 40-70% din cazuri).

Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul infecției streptococice recente este, de obicei, confirmat prin:

a. Teste serologice

Prezența anticorpilor dirijați împotriva antigenelor streptococice: antistreptolizina O, antistreptokinază, antihialuronidază, antideoxiribonuclează B (antiDNAaza B), antinicotinadenil-nucleotidază. Ocazional, sunt descriși anticorpi anti-laminină și anti-colagen.

(1) Antistreptolizina O crește semnificativ – valori patologice la > 400 unități Todd– după infecțiile faringiene, atingând titrul maxim în 3-5 săptămâni de la infecție; răspunsul diminuă și este întârziat, în caz de tratament antibiotic inițial. „Coada" lăsată de infecția streptococică, prin persistența ASLO crescut chiar până la 3 luni de la episodul infecțios, poate fi utilă în precizarea etiologiei unei GNDAc. Absența unui titru crescut al ASLO în fața unui sindrom nefritic ne face să suspectăm o glomerulopatie cronică acutizată intrainfecțios – situație în care titrul ASLO va crește după 1-2 săptămâni – sau o altă etiologie decât cea streptococică. Bolnavii cu hipercolesterolemie pot prezenta creșteri false ale ASLO, deoarece colesterolul inhibă interacțiunea streptolizinei O cu eritrocitele.

(2) Anticorpii antiendostreptozină au titruri ridicate pentru o perioadă care depășește deseori 12 luni.

(3) Anticorpii anti-DNA-ază B și antihialuronidază au valori mult crescute după infecțiile cutanate.

(4) Streptozin-testul decelează mai multe tipuri de anticorpi antistreptococici și este pozitiv la 95% din pacienții cu faringită și la 80% la cei cu infecții cutanate. Deoarece incidența infecțiilor streptococice este mare în copilărie, titrul anticorpilor poate fi crescut fără legătură cu glomerulonefrita.

(5) Anticorpii dirijați împotriva proteinelor M au specificitate de tip și conferă imunitate specifică. Acești anticorpi sunt detectabili la 4 săptămâni după infecție și persistă ani de zile.

(6) În faza activă a bolii, activitatea complementului hemolitic seric (CH50) și fracțiunea C3 sunt scăzute și reprezintă markeri biologici importanți. Nivelul seric al C3 este sub jumătate din valoarea normală. Nivelurile serice ale properdinei, C2 și C4 pot, de asemenea, să fie scăzute, dar în măsura mai mică, ceea ce sugerează activarea complementului seric atât pe cale clasică, cât și pe cale alternă. În majoritatea cazurilor, complementul seric revine la normal în maximum 4 săptămâni. Persistența hipocomplementemiei peste 8 săptămâni este neobișnuită și impune cercetarea unui focar infecțios latent sau reconsiderarea diagnosticului de GNDAPS (de regulă, este vorba de o GNRP).

(7) La 80% din pacienţi se decelează hipergamaglobulinemie (cu creşterea IgM şi IgG, dar cu IgA normale) care se normalizează în 1-2 luni.

(8) Titruri crescute de factori reumatoizi pot exista la 30-40% din pacienţi în prima săptămână de boală.

(9) Crioglobuline, anticorpi anti – colagen IV şi complexe imune circulante pot fi detectate în primele săptămâni de la debut.

b. Puncţia biopsie renală (PBR)

Pentru diagnosticul de GNDAPS este uneori necesară biopsia renală. Aceasta nu este justificată ca primă intenţie la copil, când tabloul clinic şi biologic este caracteristic şi funcţia renală este normală.

PBR va fi efectuată la pacienţii cu complement seric normal în faza acută şi la cei cu complement seric scăzut la debut şi care rămâne scăzut după 2 luni, întrucât această evoluţie este sugestivă pentru nefrita lupică sau pentru nefrita membranoproliferativă.

Persistenţa HTA după 3-4 săptămâni şi proteinuria peste 3 g/zi sunt alte indicaţii de PBR. Nivelul crescut al retenţiei azotate în absenţa oliguriei indică o evoluţie rapid progresivă şi contraindică – formal – PBR.

Anatomopatologie

a. Microscopie optică (MO)

GNDAPS reprezintă prototipul glomerulonefritei endocapilare acute. Leziunile interesează toţi glomerulii şi se caracterizează prin proliferare endocapilară difuză. Creşterea numărului de celule endoteliale şi mezangiale umple tot spaţiul Bowman. Celule din circulaţie infiltrează glomerulii; polimorfonuclearele pot predomina în stadiile precoce, caracteristică a aşa-numitei glomerulonefrite exudative (diferită histopatologic de cea de-a doua formă, unde predomină elementele proliferative). Sunt prezente monocite şi limfocite CD_4^+.

Se observă adesea depozite neregulate pe versantul extern al MBG, intermembranoepitelial, în formă de „măciucă" („humps"), care sunt depozite de fibrină. La aceste leziuni se poate asocia o proliferare extracapilară segmentară, afectând mai puţin de jumătate din nefroni, proliferare extracapilară care are prognostic nefavorabil. În proporţie şi de intensitate variabile, aceste leziuni pot persista până la 2 ani de la episodul acut; persistenţa lor ulterioară este indicator de cronicizare. Când leziunile extracapilare proliferative predomină, evoluţia este nefavorabilă, tabloul clinic fiind al unei glomerulonefrite rapid progresive. Supraadăugarea leziunilor de scleroză focală şi segmentară indică, de regulă, cronicizarea şi evoluţia spre IRC. MBG este normală. Tubii sunt normali, dar interstiţiul este infiltrat cu neutrofile, monocite şi limfocite T.

b. Microscopia electronică (ME)

Evidenţiază edemaţierea şi proliferarea celulelor subendoteliale. Depozitele electronodense – „humps"-urile – sunt situate pe versantul extern al MBG şi sunt separate de membrana bazală printr-o zonă clară continuă.

Membrana bazală prezintă neregularităţi şi chiar fragmentări segmentare.

c. Microscopia în imunofluorescenţă (IF)

Evidenţiază depozite în mezangiu şi MBG.

Depozitele granulare de C3, C4, properdină şi porţiunea terminală a complexului de atac membranar C5b-9 se găsesc mai ales în mezangiu; depozitele granulare de IgG şi IgM au aceeaşi localizare.

Există trei tipuri de depozite imune glomerulare: mezangial, aspect de „cer înstelat" (starry-sky) şi aspect de ghirlande:

(1) tipul mezangial: depozitele sunt neregulate, granulare şi localizate numai în mezangiu.

(2) tipul „cer înstelat": depozite formate din imunoglobuline şi C3 dispuse focal în mezangiu şi în peretele capilar; prezent în primele 2 săptămâni de boală la 45% din cazuri.

(3) tipul „ghirlandă": depozite neregulate care decorează periferia peretelui capilar, iar mezangiul este tumefiat datorită depozitelor de fibrină, a posibilelor depozite crescentice focale şi segmentare, căpătând un aspect lobular.

Primele 2 tipuri se asociază cu un prognostic favorabil, în timp ce al treilea tip se asociază cu proteinurie masivă şi depozite subepiteliale electronodense, precum şi cu incidenţă mai mare de evoluţie spre IRC.

d. Evoluţia modificărilor histologice

Modificările acute proliferative diminuează progresiv în câteva săptămâni, dar un grad de hipercelularitate poate persista mai multe luni. În unele cazuri, după mai mulţi ani, la biopsiile renale se pot demonstra scleroza glomerulară focală şi proliferarea mezangială în asociere cu depozite imune, chiar în absenţa vreunui semn clinic de boală renală.

Evoluţie. Prognostic

Prognosticul este excelent la copii: mai puţin de 1% mor în faza acută a bolii, sub 2% evoluează spre IRC. La adulţi, prognosticul este mai puţin favorabil, iar la vârstnici deseori evoluţia este nefavorabilă prin apariţia GN crescentice şi evoluţie ca o GN rapid progresivă şi exitus în 6 luni-2 ani. Factorii de prognostic negativ sunt: insuficienţa renală rapid progresivă, formaţiunile crescentice extensive, vârsta avansată, HTA necontrolată.

Exceptând datele morfopatologice care dau certitudine asupra evoluției bolii, a eficienței tratamentului, elementele clinice și paraclinice cu care putem aprecia evoluția și prognosticul GNDA sunt: HTA, proteinuria și hematuria; persistența lor după 2 ani de la episodul nefritic acut semnifică cronicizarea afecțiunii și evoluția spre IRC.

Exitusul se poate produce în perioada de stare a afecțiunii prin:

- complicațiile care survin în oricare IRA;
- complicațiile cardiovasculare: edem pulmonar acut, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral.

Recurența unei „adevărate" GNDA este excepțională, de regulă fiind vorba de acutizări ale unei GNC.

Diagnostic diferențial

a. GNDAc nestreptococică

- absența antecedentelor de infecție streptococică, absența intervalului liber, absența stigmatelor de infecție streptococică, prezența unei afecțiuni infecțioase cu altă etiologie decât cea streptococică, vaccinare sau seroterapie în antecedentele recente etc.

b. Pielonefrita acută

- stare toxico-septică, leucociturie, cilindrurie leucocitară; absența edemelor, hematuriei, HTA; uroculturi pozitive.

c. Necroza tubulară acută

- antecedente de hipovolemie prelungită, densitate urinară scăzută; absența edemelor, hematuriei, HTA.

d. Nefropatia tubulointerstițială acută

- absența edemelor, a HTA, a hematuriei; densitate urinară scăzută; antecedente semnificative (ingestie de medicamente etc).

e. GNC acutizată

- acutizarea se produce intrainfecțios; deseori se impune PBR. Diagnosticul diferențial este facil când glomerulopatia cronică evoluează de mai mulți ani, cu diminuarea dimensiunilor rinichilor și valori crescute ale retenției azotate, exagerat de mari în comparație cu debutul recent și durata redusă a oliguriei.

f. Boli evocatoare ale GNDAPS

- LES, purpura Henoch-Schönlein, vasculite sistemice; glomerulopatii „primitive" (mezangiocapilară, boala Berger, proliferativă mezangială).

Tratament

În funcție de condițiile clinice sau/și sociale, GNAPS poate fi tratată sau nu la domiciliu; de regulă, bolnavul este spitalizat.

a. Tratament igieno-dietetic

(1) Repausul la pat se menține atâta timp cât persistă edemele, hematuria macroscopică, hipertensiunea arterială, retenția azotată patologică. Anomaliile sedimentului urinar (proteinuria, microhematuria) nu sunt o contraindicație pentru mobilizarea bolnavului. Reluarea activității normale este posibilă la normalizarea tuturor parametrilor clinici și bioumorali; activitatea obișnuită se poate relua, cu evitarea exceselor, dacă persistă anomalii ale sedimentului urinar.

(2) Retenția hidrosalină impune restricția de sare și lichide, uneori administrarea diureticelor. În formele ușoare și medii de boală sunt acceptate zilnic 2-3 g de sare și un supliment lichidian de 500 ml la excreția obișnuită. În formele severe, cu edeme importante, restricția este severă: sarea este exclusă, iar lichidele se limitează la câteva sute de ml zilnic.

b. Tratamentul diuretic

În formele de boală ușoară și medie, diureticele au efect discutabil, dată fiind normalizarea spontană a diurezei la majoritatea bolnavilor în mai puțin de o săptămână (dacă aceștia respectă restricția de sare și apă). Cu excepția metolazonei (Zavoxolyn), diureticele sulfamidice au efect minim. Diureticele cele mai utile s-au dovedit inhibitoarele de ansă – furosemid, acid etacrinic. În formele obișnuite de boală, cu creatininemie normală, sunt suficiente 40 mg furosemid sau 50 mg acid etacrinic pe zi.

Când creatininemia depășește 1,5 mg/dl, sunt necesare circa 120 mg furosemid x 2/zi asociat sau nu cu metolazonă 2,5-10 mg/zi. Dacă edemele sunt corelate cu hipoalbuminemie semnificativă și cu proteinurie mare, asocierea optimă de diuretice este furosemid cu diuretic antialdosteronic. Creatininemia peste 6 mg/dl contraindică diureticele antialdosteronice. Diureza exagerată trebuie evitată din cauza riscului de deshidratare generatoare de azotemie extrarenală, agravantă pentru disfuncția renală. Monitorizarea diurezei și cântărirea zilnică sunt obligatorii în faza acută a bolii.

c. Tratamentul antiinfecțios

Are trei faze-obiective:

- tratarea infecției streptococice;
- conduita post infecție streptococică;
- prevenirea reinfecției la bolnav și la contacți.

Penicilina

(1) Administrare profilactică – profilaxia bolii se face prin tratarea corectă (penicilină, eritromicină, azitromicină) și precoce a oricăror infecții streptococice. Este dovedită eficiența profilaxiei la bolnavi, dacă terapia se face în primele trei zile de la debutul infecției streptococice. După acest

interval, administrarea penicilinei reduce cantitatea de antigeni streptococici și a eventualelor complicații supurative locale. În epidemii, tratamentul antibiotic se administrează profilactic și pacienților cu risc crescut (contacților și membrilor familiei).

(2) Administrare curativă – 1,2 milioane unități i.m. doză unică sau fenoxametilpenicilina 250 mg la 6 ore timp de 10 zile. La cei alergici – eritromicină. Penicilinoterapia este ineficientă în terapia GNDA care urmează unei infecții streptococice cutanate.

Administrarea penicilinei este discutabilă după instalarea completă a tabloului clinic de sindrom nefritic acut; dacă am accepta ipoteza clasică a patogeniei GNDA, penicilinoterapia ar fi chiar contraindicată, deoarece ar produce „spargerea" streptococului cu ofertă suplimentară de exotoxină și exacerbarea reacțiilor imune. Administrarea preparatelor *depôt* la contacți nu oferă elemente profilactice semnificative, dată fiind perioada de latență a instalării tabloului clinic.

d. Tratamentul HTA

Deocamdată tratamentul GNDAPS este simptomatic, de prevenire a complicațiilor, și depinde de severitatea clinică a bolii. Obiectivul major este tratamentul HTA și al supraîncărcării volemice.

Hipertensiunea arterială ușoară nu degradează funcția renală și nu trebuie tratată; ea se normalizează fără tratament specific în circa 7 zile. Diureticele par să influențeze hipertensiunea ușoară, dar nu pe cea medie sau severă. Diureticele foarte active permit însă folosirea unor doze mai mici de substanțe antihipertensive. Dacă administrarea orală este posibilă, se folosesc: clonidina 0,05-0,1 mg x 3-4/zi; nifedipina (10 mg) 4-6 cp/zi (0,25mg/kg/zi); hipopresolul 25 mg x 3/zi (1mg/kg/zi). Inhibitorii enzimei de conversie sunt de evitat, deoarece pot reduce filtrarea glomerulară; eficiența lor este oricum redusă, deoarece există o diminuare a ARP, ceea ce explică și inutilitatea betablocantelor.

Urgențele hipertensive impun tratament parenteral:

– nitroprusiatul de sodiu (Nipride, fiole de 50 mg) 0,5-0,8 mg/kg/min, cu acțiune imediată; acțiune numai în perioada administrării i.v.;
– diazoxidul (Hyperstat, fiole cu 300 mg) 1-3 mg/kg/doză, fără a depăși 150 mg/doză administrată i.v. în 5 minute și posibila repetare după 15 minute, cu acțiune în 2-3 minute; durata acțiunii: 24 ore;
– hidralazina (Apresoline, fiole de 1 ml cu 20 mg) se administrează intramuscular sau intravenos.

De menționat că nifedipina 0,25mg/kg/doză are acțiune după 15 minute, la administrare sublinguală și după 30 minute, la administrare orală.

Edemul pulmonar acut beneficiază de tratamentul convențional; digitala nu este eficientă și riscul de intoxicație digitalică este mare. Uneori EPA în GNDAPS impune hemodializa ca unică modalitate terapeutică.

Obișnuit, faza acută a bolii se ameliorează după o săptămână, perioadă în care pacienții își reiau spontan diureza. Persistența oligoanuriei, creșterea valorilor retenției azotate, hiperkalemia pot fi, uneori, indicații de hemodializă.

De menționat că în terapia GNAPS putem recurge și la alte măsuri terapeutice, în funcție de tabloul clinic și paraclinic:

– hiperkalemia – secundară în primul rând oligoanuriei – impune terapie cu rășini schimbătoare de ioni (de administrat intrarectal), bicarbonat de sodiu sau/și glucoză+ insulină administrate i.v.; hemodializă acută.

e. Imunosupresia

Corticosteroizii, anticoagulantele, agenții imunosupresori și/sau plasmafereza nu își găsesc locul în terapia GNDAPS, exceptând pacienții cu glomerulonefrită crescentică (și aici efectul este discutabil). Insuficiența renală progresivă impune efectuarea biopsiei renale. Dacă formațiunile crescentice sunt prezente la peste 30% din glomeruli, se recomandă cure scurte de corticosteroizi, administrate intravenos sub formă de „pulse therapy" (metil prednisolon 500 mg-1g/1,73 m2), zilnic, 3-5 zile succesiv.

f. Amigdalectomia

– uneori recomandată în anormalitățile urinare persistente, niciodată în episodul acut – și profilaxia cu preparate depôt de penicilină au oferit rezultate contradictorii; recomandarea acestor măsuri terapeutice se face frecvent din dorința de a oferi bolnavului o „soluție" iluzorie de vindecare a unei glomerulopatii care evoluează imperturbabil spre IRC.

g. Dispensarizarea bolnavilor

– se face timp de 2 ani de la episodul nefritic, cu urmărirea valorilor TA, ale ureei și creatininei sanguine, ale proteinuriei și hematuriei.

Criterii de vindecare

Clinic – reluarea diurezei, dispariția edemelor, normalizarea TA, absența hematuriei.

Morfologic – absența modificărilor histopatologice la 2 ani.

Biologic – absența proteinuriei și a hematuriei.

Funcțional – normalizarea clearance-ului creatininei.

GLOMERULONEFRITELE INFECȚIOASE NESTREPTOCOCICE

O serie de infecții, în afara celor streptococice, se pot asocia cu leziuni renale, putând produce leziuni ale tuturor componentelor renale: glomerul, interstițiu, vase.

Clasificare

a. Bacterii

– stafilococ auriu; stafilococul alb și stafilococul epidermidis; bacili Gram-negativi (Pseudomonas aeruginosa, E. Coli, Proteus vulgaris); Salmonella typhi; Leptospira; Treponema pallidum; Mycobacterium leprae; Yersinia enterocolitica; Neisseria meniningitidis, Neisseria gonorrheae; Corynebacterium diphtheriae; Coxiella burnettii; Brucella abortus; Listeria monocytogenes.

b. Virale

– hepatita B; v. Epstein-Barr; v. Coxsackie B; ECHO virusuri; parotidita epidemică; rubeola; retrovirusuri (HIV); influenza.

c. Fungice

– Histoplasma capsulatum; Candida; Coccidioides immitis.

d. Protozoare

– Plasmodium falciparum și Plasmodium malariae; Toxoplasma gondii; Trypanosoma.

e. Helmintice

– Schistosoma mansoni și Schistosoma haematobium; Wuchereria bancrofti; Loa loa; Onchocerca volvulus; Trichinella spiralis.

Incidența

Incidența GN infecțioase s-a modificat în ultimii ani: în țările dezvoltate a scăzut incidența GN poststreptococice, GN din endocardita bacteriană sau nefrita de shunt; a crescut incidența afectării glomerulare în hepatita B și nefropatia HIV – asociată.

Mecanism și leziuni

Mecanismul GN infecțioase este prin complexe imune, antigenul fiind fie o componentă a glomerulului, fie o componentă a agentului infecțios; leziunile pot fi variate (același agent infecțios poate produce leziuni morfologice diferite la diferiți pacienți sau în zone geografice diferite); infecții diferite pot da un tablou histologic identic. Infecțiile cronice se pot însoți de afectarea glomerulară secundară amiloidozei sau medicației antiinfecțioase.

Unele infecții, cum ar fi rujeola, pot induce remisiunea unui sindrom nefrotic din GN cu leziuni minime, probabil datorită efectului inhibitor asupra celulelor T, ceea ce duce la scăderea producției de interleukină.

NG bacteriene

a. GN din endocardita infecțioasă

(1) Incidență, factori de risc

Incidența este de aproximativ 20%, majoritatea în endocardita de cord drept; riscul afectării glomerulare este crescut la pacienții care au început tardiv tratamentul, au hemoculturi negative și au endocardită de cord drept.

(2) Manifestări clinice: febră, astenie fizică, artralgii, anemie și purpură. Afectarea rinichiului se caracterizează prin hematurie micro- sau macroscopică și proteinurie moderată. Poate fi prezentă retenție azotată mică-medie; uneori evoluează ca o GNRP cu formarea de crescenturi. Foarte rar tabloul clinic este de sindrom nefrotic.

(3) Laborator

– anemie normocromă, normocitară, VSH crescut, proteina C reactivă pozitivă. Activarea sistemului imunitar este dovedită de prezența unor titruri crescute de factori reumatoizi, creșterea policlonală de crioglobuline, prezența de complexe imune circulante. Nivelele serice ale C3 și C4 sunt scăzute în timpul fazei acute. Uneori se pot evidenția și anticorpi anticitoplasmă neutrofilă (ANCA).

(4) Anatomopatologic

• Macroscopic – rinichii sunt măriți de volum și netezi, cu mici hemoragii subcapsulare.

• Microscopia optică (MO) evidențiază 2 tipuri de leziuni glomerulare distincte:

În endocarditele acute:

– proliferare difuză celulară cu sau fără zone de necroză;

– îngroșare neregulată a pereților capilarelor glomerulare;

– infiltrare tubulointerstițială.

• Imunofluorescența – depozite împrăștiate, granulare de IgG, IgM și C3.

• ME – depozite dense subendoteliale, subepiteliale si mezangiale.

În endocarditele subacute, cele mai frecvente leziuni sunt de proliferare segmentară și focală, cu necroză fibrinoidă focală și trombi capilari. Imunofluorescența evidențiază depozitele numai în mezangiu. Uneori, se observă aspect de GN crescentică.

(5) Tratament. Prognostic.

Nu există un tratament specific pentru leziunile renale; terapia endocarditei este urmată de rezoluția afectării renale. Unii pacienți pot rămâne cu un grad de insuficiență renală, HTA sau proteinurie, în funcție de severitatea afectării inițiale.

b. Nefrita de shunt

(1) Incidență, etiologie

– 30% din shunturile ventriculoatriale se infectează în circa 2 luni de la inserție; germenii cei mai implicați sunt: stafilococul alb (70% din cazuri) și stafilococul auriu (20% din cazuri).

(2) Fiziopatologie

– evenimentul inițial pare să fie bacteriemia, care duce la formarea de complexe imune ce se depozitează în glomeruli.

(3) Clinic

– febră, artralgii, stare de rău, scădere ponderală, anemie, hepatosplenomegalie (toate debutează insidios în câteva luni). Renal: hematurie constantă cu grade diferite de proteinurie (în 25% din cazuri de rang nefrotic).

(4) Biologic

– leucocitoză, VSH crescut; scăderea nivelelor serice ale C3 și C4, titruri crescute de factor reumatoid și crioglobuline.

(5) Histologie

– leziunile sunt similare cu cele din GN mezangiocapilară tip I, cu proliferare endocapilară și dublu contur al MBG; pot apărea și crescenturi.
  - ME evidențiază depozite electronodense subendoteliale și mezangiale.
  - IF – se observă depozite granulare de IgM, IgG și C3.

(6) Tratamentul

– constă în extragerea rapidă a shuntului infectat și terapie antibiotică.

c. GN asociată cu sepsisul visceral

Infecțiile viscerale pot fi pulmonare, intraabdominale, cutanate sau proteze vasculare infectate. O trăsătură comună este prezența unei infecții severe timp de mai multe luni.

Clinica afectării renale variază de la anormalități urinare minore la IRA fulminantă; rar apare sindrom nefrotic; nivelul seric al complementului poate fi redus.

Histologic, modificările sunt variate:

– cel mai frecvent: GN proliferativă difuză sau GN proliferativă mezangială;
– crescenturi epiteliale în număr variabil;
– ocazional: GN mezangiocapilară, membranoasă sau proliferativă focală.

Tratamentul este antiinfecțios. Recuperarea renală este impredictibilă. Prezența proliferării extracapilare este factor de prognostic prost.

d. Glomerulopatia sifilitică

(1) Incidență

– sifilisul reprezintă o cauză frecventă de sindrom nefrotic în țările dezvoltate, în asociere cu formele secundare și congenitale. Datorită campaniei de tratament, incidența a scăzut în cea mai mare parte a lumii; persistă încă în unele țări ale Africii, Asiei.

(2) Histologia

– nefropatie membranoasă; mai rar apare proliferare mezangială și endotelială; spirochetele pot fi observate în interstițiu, celule tubulare și lamina tubulară.

IF evidențiază depozite fine, granulare de IgG și C3 și, ocazional, IgM în membrana capilarelor glomerulare și în mezangiu. Se pot evidenția uneori antigenul treponemal și anticorpii împotriva acestui antigen.

ME evidențiază îngroșare variabilă a MBG, precum și depozite dense subepiteliale și subendoteliale.

(3) Mecanismul glomerulopatiei sifilitice este prin CIC; acestea dispar din circulație rapid, după instituirea penicilinoterapiei (2,4 milioane unități pe săptămână), iar proteinuria dispare după 2-6 săptămâni de tratament.

e. Afectări glomerulare asociate leprei

Leziuni renale – lepra se însoțește de 2 tipuri majore de leziuni renale: amiloidoza secundară și glomerulonefrita. Pacienții cu amiloidoză au, de obicei, sindrom nefrotic, în timp ce „nefriticii" au doar anormalități urinare asimptomatice; rar, în prezența GN crescentice, pot apărea IRA și HTA. Amiloidoza renală evoluează progresiv către IRC.

Glomerulonefrita este mai frecventă decât amiloidoza. Cele mai frecvente forme sunt GN proliferativă mezangială și GN proliferativă difuză.

ME: depozite dense subepiteliale și în regiunile mezangiale subendoteliale.

IF: depozite granulare de IgG, C3 și rar IgM, IgA și fibrină în mezangiu și de-a lungul pereților capilari.

GN apare atât în afectările lepromatoase, cât și în cele nonlepromatoase. În primele, GN apare, de obicei, în cursul episoadelor de eritem nodos lepros și se însoțește de C seric scăzut și prezența de CIC; antigenul nu este precizat; întrucât acești bolnavi prezintă risc crescut de suprainfecție, este posibil ca antigenul să fie nonmycobacterian. Tratament: prednison 1mg pe kilocorp pe zi cu evoluție rapid favorabilă.

Amiloidoza renală este mai frecventă în lepra lepromatoasă decât în lepra tuberculoidă. Episoadele repetate de eritem nodos în lepra lepromatoasă pot predispune la dezvoltarea amiloidozei, fiecare episod însoțindu-se de creșteri marcate și persistente ale amiloidului A seric.

Tratamentul specific antilepros sau de alt tip nu modifică evoluția leziunilor renale.

La pacienții transplantați, riscul de lepră pe grefă este crescut de terapia cu imunosupresoare.

NG virale

a. Boli glomerulare asociate hepatitei B

Infecția cu virusul hepatitic B se poate însoți de 2 tipuri de afectări renale majore:

– de tip poliarterita nodoasă (poliangeită microscopică);
– diferite tipuri de GN, cele mai frecvente fiind glomerulonefrita membranoasă și membranoproliferativă.

GN membranoasă este mai frecventă la copii, dar poate apărea și la adulți. La copii se manifestă prin sindrom nefrotic, cu frecvență mai mare între 2 și 12 ani. HTA apare la mai puțin de 25% din pacienți. IRC se dezvoltă rar. Peste 80% din pacienții afectați sunt de sex masculin. La copii nu există semne clinice sau de laborator de hepatită acută; adulții au, de obicei, istoric de hepatită acută, transaminaze crescute și aspect bioptic de hepatită cronică activă. La copii, poate apărea remisiune spontană, dar la adulți se înregistrează o evoluție progresivă. În circulație se evidențiază Ag HBs și Ac anti-HBc; 60-80% au și antigen HBe circulant. Nivelele serice ale C3 și C4 pot fi scăzute sau normale. La 80% din bolnavi sunt prezente CIC.

MO: leziuni identice cu cele din GN membranoasă idiopatică;

ME: particule virus-like în zonele subepiteliale și subendoteliale și în celulele glomerulare; pe lângă depozitele imune subepiteliale, pot apărea și depozite subendoteliale și mezangiale.

IF: IgG și C3 de-a lungul peretelui capilar, mai rar IgM sau IgA. HBe este antigenul major din depozitele imune și este considerat a juca rol în patogeneza bolii.

GN membranoproliferativă este cea mai frecventă GN la adulții infectați cu virus hepatitic B. De obicei, determină sindrom nefrotic. HTA este prezentă în 45% din cazuri, IRC în 20%. Biopsia hepatică evidențiază hepatită cronică activă sau persistentă. Histologia renală este identică cu cea din GNMP tip I sau, mai rar, tip III.

Alte leziuni renale asociate infecției cu VHB: GN proliferativă mezangială cu depozite de IgG/IgM /IgA sau o combinație între nefropatia membranoasă și nefropatia cu IgA.

Evoluție. Tratament

La copii, leziunile renale regresează spontan, în afara tratamentul corticoid (tratamentul cu corticoizi îngreunează eradicarea infecției virale și crește riscul transformării bolii acute în boală cronică !). IFN-alfa în doză zilnică de 5-8 milioane unități timp de trei luni poate fi administrat la cazurile cu evoluție nefavorabilă, cu riscul seroconversiei incomplete și a efectelor adverse psihiatrice.

b. GN asociate infecției cu virus hepatitic C

Se caracterizează prin proteinurie de diferite grade.

Histologic: GN membranoproliferativă.

IF: depozite de IgG, IgM și C3 în glomeruli;

ME: structuri glomerulare crioglobulin-like.

Laborator: majoritatea bolnavilor au hipocomplementemie (în special C4 scăzut), CIC, factor reumatoid tip IgM, crioglobuline crescute, creșterea transaminazelor serice. Deși în ser pot exista markeri virali, aceștia nu au fost evidențiați în glomeruli.

c. Nefropatia asociată cu HIV

Clinica este dominată de sindromul nefrotic; hiperlipidemia poate să nu fie prezentă; proteinuria se poate asocia cu grade diferite de azotemie. La pacienții cu boală renală preexistentă, debutul edemelor și al IRA poate fi brutal. Caracteristic: nu apare HTA și evoluția către declin rapid al funcției renale (uremia se dezvoltă în 4-6 luni cu deces în mai puțin de 1 an, în ciuda tratamentului de supleere prin dializă).

Paraclinic – nu există nici o modificare de laborator specifică, exceptând markerii infecției cu HIV. Ecografia evidențiază nefromegalie. Raportul CD4/CD8 este scăzut, chiar la bolnavii asimptomatici cu sindrom nefrotic. Complementul seric este normal.

Histologic: glomeruloscleroză segmentară și focală (82%); hipercelularitate mezangială (8%).

MO – hipertrofia celulelor epiteliale viscerale care conțin vacuole și picături de absorbție proteică; peretele capilarului glomerular este colabat, cu obliterarea lumenului, iar spațiile Bowman sunt frecvent dilatate („collapsing glomerulopathy"); dilatare microchistică a tubilor renali din cortex și medulară.

ME: incluziuni tubuloreticulare în endoteliul vascular și în celulele interstițiale. Toate modificările sunt foarte sugestive pentru nefropatie SIDA, când se asociază cu GSFS.

IF: depozite de IgM, C3 și C1q în arii sclerotice, mezangiu și peretele capilar.

Alte tipuri de leziuni renale în SIDA: leziuni minime, nefropatie membranoasă, GN proliferativă, microangiopatie trombotică, nefrita interstițială de hipersensibilitate, necroza tubulară acută.

Patogeneza exactă a nefropatiei asociată cu SIDA este necunoscută; se pare că mecanismul este prin complexe imune. Nefropatia poate apărea și la purtătorii asimptomatici de virus, astfel încât infecțiile oportuniste nu explică glomerulopatia. Demonstrarea de ADN viral în țesutul renal sugerează o etiologie virală; ADN nu a fost evidențiat la pacienții HIV pozitivi fără nefropatie.

Tratament – nu există experiență cu privire la tratament. Corticoterapia poate fi urmată de scăderea proteinuriei, deși poate precipita complicațiile infecțioase la acești pacienți deja imunodeprimați. Nu se cunoaște efectul administrării de zidovudină (AZT), dar primele studii arată ineficiența sa în prevenirea sau rezoluția bolii renale. Tratamentul este în prezent paleativ, urmat de dializă.

Parazitoze

a. Glomerulopatia schistosomală

(1) Clinic

Schistosomiaza este o infecție cronică produsă de o trematodă răspândită în Africa și America de Sud. Infecția cu Schistosoma haematobium afectează în principal vezica urinară și ureterele; rinichiul este afectat secundar. La pacienții cu infecție concomitentă cu Salmonella poate apărea SN secundar unei GN mezangiocapilare. Tratamentul antiinfecțios rezolvă leziunile renale. În infecțiile cu Schistostoma japonicum s-a evidențiat o GN mediată imun. Afectarea renală apare rar în faza acută și se manifestă în cursul bolii avansate. 60-70% au sindrom nefrotic, restul având proteinurie de rang nonnefrotic, rar selectivă. HTA este prezentă la 50% din cazuri; C3 este scăzut, iar în ser sunt prezente CIC.

(2) Histologic – diferite aspecte:

- inițial, expansiunea mezangiului prin depozite de material PAS-pozitiv fibrilar, apoi proliferare mezangială;
- glomeruloscleroza focală;
- rar, GN membranoasă sau proliferativă;
- depozite de amiloid în glomerul.

IF: depozite de IgG, IgE, IgM și, mai rar, IgA și C3; de-a lungul peretelui capilar și în mezangiu se detectează antigene schistosomale.

ME: depozite în mezangiu și în regiunile subendoteliale.

(3) Mecanismul: CIC.

(4) Tratamentul cu medicamente antischistosomale (praziquantel sau oxaminiquina) este ineficient în modificarea evoluției afectării renale. O parte din bolnavi pot răspunde la tratament cu steroizi sau cu ciclofosfamidă. Evoluție progresivă spre IRC.

b. Nefropatia din malaria quarta

(1) Clinic – afectează predominant copiii și adulții tineri, cu un peak la vârsta de 5 ani. Febra este prezentă din stadiile precoce și poate fi de tip quartan. După câteva săptămâni apar edeme generalizate și ascită; la adolescenți și adulți se poate asocia un anume grad de insuficiență renală. TA este normală, cu excepția cazurilor care au IRC avansată.

(2) Paraclinic – în 80% din cazuri există proteinurie neselectivă și hematurie microscopică. C3 este normal; colesterolul seric este mult crescut. Parazitemia este detectabilă la 75% din pacienți.

(3) Histologic, în fazele precoce se observă îngroșare segmentară și focală a pereților capilari care pot avea dublu contur; îngroșarea este determinată de prezența de fibrile argirofile PAS-pozitive în regiunea subendotelială. Pe măsură ce boala avansează, se produce obliterarea lumenului capilar. Scleroza mezangială, inițial segmentară, devine ulterior difuză. Proliferarea celulară este absentă. Se mai observă atrofie tubulară și infiltrat interstițial polimorfonuclear.

ME: îngroșarea peretelui capilar cu material membrană bazală-like în regiunea subendotelială.

IF: 3 tipuri de leziuni:

- depozite granulare de-a lungul peretelui capilar;
- depozite foarte fine distribuite difuz omogen de-a lungul peretelui capilar;
- o mixtură de depozite granulare și difuze.

În 96% din cazuri apar IgG și IgM, în 25% antigenul Plasmodium malariae.

(4) Mecanism – imun, antigenul malaric putând fi evidențiat în rinichi la majoritatea pacienților.

(5) Evoluție – lent progresivă către IRC în 3-5 ani; decesul apare prin HTA, IRC sau infecții intercurente.

(6) Tratament – terapia antimalarică este ineficientă, ca și cortizonul; nici agenții citotoxici nu au efecte mai bune.

c. GN asociată cu malaria falciparum

O GN ocultă și tranzitorie poate apărea frecvent în asociere cu infecția cu Pl. falciparum.

(1) Histologic, în MO: mezangiul glomerular este hipercelular, cu matrice lărgită; se poate observa și proliferare endotelială; în lumenul capilar există granule eozinofilice și macrofage cu incluziuni pigmentare.

ME: depozite dense mezangiale și subendoteliale cu lărgirea porilor; numeroase eritrocite deformate pot fi atrase în aceste spații formate de citoplasma endotelială.

IF: depozite de IgM și C3 și ocazional IgG și IgA în mezangiu și în pereții capilari.

(2) Evoluție – leziunile glomerulare dispar în 4-6 săptămâni de la începerea tratamentului antimalaric.

d. GN din filarioză

(1) Leziuni – infecțiile cu nematodele filariozice Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus și

Loa-loa pot produce o glomerulopatie asociată frecvent cu sindromul nefrotic; debutul cu sindrom nefritic nu este neobişnuit; filarioza bancroftiană se asociază cu GN proliferativă difuză sau mezangială; uneori microfilariile se pot evidenţia în glomeruli. În infecţiile onchocercale pot apărea leziuni minime, GN mezangiocapilară, GN mezangială proliferativă şi GN cronică sclerozantă. În infecţiile cu Loa loa apar GN membranoasă, mezangiocapilară şi leziuni cronice sclerozante. În pereţii capilari şi mezangiul glomerular sunt depozite de IgM, IgG şi C3. Antigenul oncocercal se poate evidenţia în 50% din cazuri; celelalte antigene nu au fost evidenţiate.

(2) Tratament – la pacienţii cu sindrom nefritic la debut, tratamentul cu dietilcarbamazepină duce la rezoluţia leziunilor renale; la cei cu sindrom nefrotic, terapia nu influenţează evoluţia bolii.

GLOMERULONEFRITA CU LEZIUNI MINIME (GNLM)

Definiţie

GNLM este o entitate clinico-biologică bine definită, exprimată printr-un sindrom nefrotic pur, fără leziuni glomerulare vizibile la examenul în microscopia optică şi fără depozite de material imun la examenul în imunofluorescenţă.

Clasificare

GNLM poate fi primară sau asociată următoarelor afecţiuni: boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkin, nefropatia cu IgA, diabet, sifilis, HIV, administrare de droguri (AINS, interferon alfa 1, rifampicina). La copiii cu GNLM coexistă o incidenţă crescută de afecţiuni atopice, în special astm, eczemă, febră de fân.

Frecvenţă

– 25% din glomerulopatii; 85% sub vârsta de 15 ani, cu vârf între 2-6 ani; B/F = 2/1.

Etiopatogenie

Etiopatogenie controversată: s-au observat creşterea numărului de limfocite T şi anomalii în funcţia limfocitelor T, cu reactivitate scăzută la mitogeni ca fitohemaglutinina sau concavalina A, hipersecreţie de limfokine; hipersensibilitate a capilarului glomerular, apariţia bolii după imunizare recentă, la indivizi atopici, după administrare intravenoasă de albumină, de puromicină, probenecid, litiu, antiinflamatorii nesteroide.

Mecanismul proteinuriei (în special al albuminuriei)

Peretele capilarelor glomerulare este, în mod normal, impermeabil la albuminele serice, deoarece, datorită încărcăturii anionice a endoteliului, MBG şi a pedicelelor sunt respinse moleculele electronegative; în GNLM se produc perturbări electrochimice (pozitivare) prin acţiunea unui factor circulant („factor de permeabilitate vasculară"), probabil citokine (limfokine) secretate de limfocitele bolnavului. Fenomenul are loc la nivelul tuturor membranelor endoteliale, explicând apariţia edemelor generalizate. Dovezi: recurenţa sindromului după transplant renal, asocierea cu anumite antigene HLA (HLA DR3, HLA DR7, HLA B8, HLA B12, HLA DQW2 – indivizii HLA-B12 devin uşor corticodependenţi), rolul episoadelor alergice (cu creşterea IgE) în declanşarea sau în recurenţa GNLM. Nu există dovezi că ar fi implicate complexele imune. Anomaliile imunologice sunt certe, dar nu se ştie precis dacă sunt specifice bolii sau secundare stării nefrotice. Inducerea remisiunii prin steroizi, agenţi alkilanţi sau ciclosporina A dovedeşte, indirect, o cauză imună. Anomaliile funcţionale ale limfocitelor T se întâlnesc şi în alte glomerulopatii.

Caracteristici clinice şi de laborator

Definesc un sindrom nefrotic pur corticosensibil.

Debutul este brusc şi marcat de instalarea, în câteva zile, a edemelor. Acestea pot fi puţin aparente (decelate doar printr-o creştere a greutăţii), dar, de regulă, sunt voluminoase şi generalizate. Frecvent, se decelează revărsate în diferite seroase. Diureza este scăzută. Cea mai frecventă complicaţie, în special la copii, este şocul hipovolemic; acesta apare, de obicei, în timpul fazei de formare a edemelor şi poate fi precipitat de diuretice, paracenteză, diaree, sepsis; circulaţia periferică este scăzută, cu extremităţi reci şi hipotensiune; şocul hipovolemic poate predispune la accidente trombotice, necroză tubulară acută şi, uneori, moarte subită.

În GNLM, apariţia HTA, a hematuriei, a corticorezistenţei reprezintă excepţii şi se datorează fie unei greşeli de diagnostic (leziunea glomerulară este de alt tip), fie existenţei/apariţiei leziunilor de glomeruloscleroză segmentară şi focală, leziuni care, prezente chiar la un număr limitat de glomeruli, dau un prognostic nefavorabil. Hialinizarea unor glomeruli nu reprezintă un semn de prognostic nefavorabil. „Impuritatea" SN prin prezenţa leziunilor de scleroză segmentară şi focală, impuritate tradusă prin hematurie/HTA/IRC, creşte cu vârsta.

Un SN prin leziuni minime, apărut la un vârstnic, impune investigaţii pentru depistarea unei eventuale neoplazii. IRA este rară, de obicei secundară necrozei tubulare acute ischemice.

O altă complicaţie, mai frecventă la copii, este tromboza de venă renală; trombozele arteriale primare sunt rare, dar tromboza pulmonară poate duce la moarte subită. Infecţiile sunt o cauză frec-

ventă de deces la copiii nefrotici; edemele subcutanate prezintă risc de celulită; poate surveni septicemia cu germeni Gram negativi sau pozitivi; infecțiile pulmonare sunt de gravitate extremă, mai ales la pacienții cu valori crescute ale retenției azotate; de aceea, în perioadele de recăderi se utilizează profilactic antibiotice.

Modificări de laborator

Hipoproteinemia este semnul major al SN; nivelul seric al albuminemiei la care apare edemul este < 2,5 g/dl. IgG sunt scăzute; IgM sunt crescute; C seric este normal.

Hiperlipidemia apare constant, caracterizându-se prin creșterea colesterolului total, a LDL și a VLDL; HDL sunt normale, trigliceridele serice sunt crescute. Frecvent, apare o hiponatremie, secundară retenției de apă determinată de hipovolemie și activarea ADH. Creatinina serică poate fi ușor crescută în 1/3 din cazuri; hipovolemia poate determina IRA oligurică reversibilă. Proteinuria este masivă, hematuria microscopică survine doar la 15-20% din cazuri; în perioada de formare a edemelor, Na urinar este scăzut și osmolaritatea urinară crescută. Proteinuria este înalt selectivă.

Anatomie patologică

a. Macroscopic: nefromegalie palidă bilaterală.

b. Microscopia optică: glomeruli optic normali.

c. Microscopie electronică: aglutinarea podocitelor – prin retracție și scurtare – sub forma unei lame citoplasmatice coalescente membranei bazale; edemațiere și vacuolizare lipido-proteică podocitară, obliterare a porilor (secundară proteinuriei ?), mezangiul hipertrofiat, hipercelular; tubi vacuolizați proximal prin infiltrare lipidică; interstițiul edemațiat. Substratul morfologic fundamental îl reprezintă detașarea celulelor epiteliale de MBG și modificările filtrului glomerular.

d. Microscopia în imunofluorescență: fără modificări; prezența de IgM și C3 în mezangiu indică un prognostic nefavorabil și corticorezistență. Deoarece majoritatea copiilor cu GNLM răspund în 1-2 luni, la terapia cu corticoizi prin remisiune completă, acești pacienți sunt tratați fără a li se efectua biopsia renală. Aceasta este rezervată cazurilor rezistente la steroizi sau recăderilor după steroizi.

Evoluție

- remisiune completă după o singură cură de corticoizi, fără recăderi;
- remisiune indusă de steroizi și cu < 2 recăderi în primele 6 luni;
- remisiune indusă de steroizi și cu > 2 recăderi în primele 6 luni;
- remisiune indusă de steroizi, dar cu recădere în momentul reducerii dozelor; aceasta este forma steroid-dependentă;
- lipsă de răspuns inițial, dar succes la completarea terapiei;
- răspuns inițial, dar cu lipsă de răspuns ulterior;
- lipsă de răspuns;
- remisiune spontană.

Tratamentul

Se inițiază la copii numai pe baza elementelor clinico-biologice, fără a aștepta rezultatul puncției – biopsie renale.

a. Tratament simptomatic

Aportul de proteine trebuie să fie normal; nu este necesară dieta hiperproteică, deoarece crește proteinuria fără să crească albumina serică.

Hipovolemia clinic manifestă necesită expansiune imediată de volum, cel mai bine cu plasmă izogrup, 20 ml/kg. Pe termen lung, este rareori necesară corectarea hipoalbuminemiei prin administrarea de albumină intravenos, întrucât efectul este tranzitoriu. Pentru a evita progresia edemelor, este necesară restricție sodată; administrarea diureticelor se face numai în caz de edeme severe. Tendința la tromboze scade prin mobilizare, iar în caz de accidente trombotice, este necesară heparino terapie. Infecțiile trebuie tratate prompt și agresiv cu antibiotice, iar pentru infecțiile pneumococice este necesară profilaxie cu penicilină și imunizare.

b. Tratamentul cu corticosteroizi

Administrare – se începe cu prednison 60 mg/m2 suprafață corporală (1,5 mg/kg/zi la adulți), până la maxim 80 mg/zi, timp de 4 săptămâni. Proteinuria dispare în maximum 4 săptămâni în 90% din cazuri.

Dacă proteinuria persistă, se administrează 3 „pulsuri" de metil-prednisolon (1 g/1,73 m^2) la 2 zile sau se continuă cu 40 mg/m2 administrate oral, în doze alternante, încă 4 săptămâni. Dacă proteinuria persistă și după acest tratament, pacientul este considerat rezistent la corticoizi și se impune obligatoriu PBR. Pacienții care primesc albumină, în încercarea de a forța diureza, vor avea nevoie de o perioadă mai lungă de tratament pentru a induce remisiunea și vor prezenta recăderi mai frecvente; de aceea, albumina ar fi de evitat, mai ales în perioada inițială.

Administrarea de albumină umană este indicată numai în cazurile de depleție volemică marcată, instalată la pacienți cu anasarcă și hiponatremie severă la care se urmărește mobilizarea fluidului extracelular și prevenirea decompensării cardiace.

Această terapie trebuie făcută cu prudență, deoarece perfuzia cu albumină umană poate determina hipertensiune arterială severă sau insuficiență cardiacă congestivă, mai ales la copii. Pe de altă parte, efectele benefice ale administrării de albumină umană sunt de scurtă durată, deoarece albumina este rapid excretată la nivelul glomerulilor lezați.

După prima lună, prednisonul se administrează în regim alternativ, timp de alte 2 luni, 35-40 mg/m^2 (0,9 mg/kg la adult), cu excepția cazurilor când remisiunea apare în timpul schemei alternative.

Răspunsul la tratament: 30% remisiune după doza de atac; 10-20% fac recăderi în interval de câteva luni de la oprirea tratamentului, dar vor prezenta doar 3-4 noi episoade steroid-sensibile; 40-50% fac recăderi frecvente, imediat după întreruperea tratamentului sau în momentul reducerii dozelor, constituind forma steroid-dependentă.

Recăderile sunt, de obicei, steroid-sensibile, impunând reluarea dozei de atac; după 4 zile de absență a proteinuriei se trece la tratament alternativ, cu scăderea treptată până la pragul dozei la care a apărut recăderea sau până la 20 mg/m^2. Ultima doză de prednison va fi menținută timp de 12-18 luni. Evident, există riscul unor efecte secundare importante ale corticoterapiei. Adulții care vor prezenta prima recădere în primele 6 luni, vor prezenta recăderi ulterioare frecvente și, de aceea, se va continua administrarea alternativă a prednisonului 0,8-1 mg/kg timp de 6 luni. La pacienții steroid-dependenți care au prag înalt pentru menținerea remisiunii (0,4 mg/kg) se va utiliza schema alternativă de mai sus.

Recăderile pot continua mulți ani, deși frecvența lor tinde să diminueze la 10 ani după episodul inițial; recăderile pot fi precipitate de o infecție virală sau de o reacție alergică. 10% din pacienți pot deveni steroid-rezistenți – în special cei cu evoluție spre scleroză glomerulară. La pacienții cu recăderi frecvente sau steroid-dependenți există 2 alternative: tratamentul simptomatic – atunci când proteinuria și hipoalbuminemia nu sunt severe (a nu se uita tratamentul dislipidemiei) sau scheme de tratament alternativ, cu asocierea la prednison a ciclofosfamidei sau a clorambucilului.

c. Agenții alchilanți – ciclofosfamida sau clorambucilul – determină remisiuni prelungite (75% din pacienți la 1 an și 40% la 5 ani) sau revenirea la sensibilitatea la steroizi.

(1) Ciclofosfamida

Doza de ciclofosfamidă este 2-3 mg/kg/zi, timp de 8-12 săptămâni. Răspunsul la ciclofosfamidă este superior în cazul curei de 12 săptămâni și la pacienții cu recăderi frecvente, față de cei steroid-dependenți.

(2) Clorambucilul se administrează în doze de 0,2-0,3 mg/kg, 2 luni.

Ambele produc efecte adverse importante: depresia măduvei osoase cu leucopenie, alopecie, sensibilitate crescută la inhibitorii de colinesterază, hiponatremie, efecte toxice pulmonare, cistită hemoragică, fibroza vezicii urinare, convulsii, risc crescut de infecții virale, toxicitate gonadală, oncogeneză.

(3)Azathioprina ar putea constitui o alternativă a tratamentului cu ciclofosfamidă, administrându-se continuu timp de 12-24 luni.

d. Levamisolul

Inițial cunoscut doar ca medicament antihelmintic, are și efect imunostimulant, acționând în special pe celulele T; mecanismul de acțiune în GNLM este necunoscut. Se administrează la copiii cu GNLM steroid-dependenți, în doze de 2,5 mg/kg, în schemă alternantă pentru minim 12 zile. Efecte secundare: neutropenie, trombocitopenie, rash cutanat, recădere la întreruperea tratamentului.

e. Ciclosporina A

Se administrează la pacienții steroid-sensibili, cu recăderi după ciclofosfamidă și care necesită doze foarte mari de steroizi; acționează prin inhibarea IL-2 și a altor limfokine secretate de celulele T activate. Se administrează în doze de 4-6 mg/kg/zi sau 150 mg/m^2 în 2 prize), în asociere cu prednison 0,5 mg/kg alternativ și cu posibilitatea ajustării dozei, astfel încât nivelul sanguin să fie de 100-200 ng/ml. Inducerea remisiunii se observă la 86% din cazurile steroid-sensibile, dar la numai 50-65% din cele steroid-rezistente, permițând oprirea prednisonului; remisiunea este rareori stabilă (maximum 20-30% din cazuri).

f. Alte tratamente

– BCG – ca imunostimulator;

– AINS și IEC pot reduce proteinuria la pacienții refractari la tratamentul sindromului nefrotic, pacienți ce au proteinurie severă și care dezvoltă malnutriție prin pierderile mari de proteine urinar. Adesea, scăderea proteinuriei la acești pacienți este, în mare măsură, consecința scăderii fluxului renal și alterării ratei filtrării glomerulare. De aceea, acești bolnavi au risc crescut de a dezvolta insuficiență renală acută și administrarea acestor medicamente presupune o monitorizare permanentă a funcției renale.

Prognostic

La 25 de ani, supraviețuirea pacienților steroid-sensibili este de 95%. Apariția IRC este rară. Mortalitatea este legată de afectarea cardiovasculară sau de infecții.

SINDROMUL NEFROTIC (SN)

Definiție:

Manifestări clinice, urinare și umorale secundare proteinuriei peste 3,5 g/1,73 m^2/ 24 ore.

Patogenie:

Elementul morfo-funcțional comun sindromului nefrotic, indiferent de etiologie, este hiperpermeabilitatea membranei glomerulare tradusă prin proteinurie excesivă.

– Sindrom glomerular acut, în care predomină proteinuria.
– Sindroamele nefrotice secundare glomerulonefritelor sau unor boli sistemice - au patogenia a glomerulopatiilor.
– Sindroamele nefrotice primitive.

Clasificarea SN în „pure" (care nu au decât proteinurie) și „impure" (care asociază proteinuriei hematuria, HTA, IRC) este inutilă, deoarece SN impure nu sunt altceva decât sindroame nefritice forme mixte (asociere de proteinurie nefrotică cu HTA sau/și hematurie).

SN pur acut este un sindrom nefritic „sărac": îi lipsesc hematuria, HTA; elementele sale caracteristice – hiperlipemia, hipoproteinemia – se datorează proteinuriei masive.

Fiziopatologie

a. Proteinuria

Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteinele plasmatice este tulburarea fundamentală din SN. La baza acestei tulburări stă alterarea funcției de barieră electrică și/sau dimensională a MBG. Pierderea de proteine în urină depinde atât de mărimea și încărcătura electrică ale moleculei proteice, cât și de natura defectului de permselectivitate. Albumina este încărcată electronegativ și se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecțiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulilor și cu defecte ale barierei dimensionale, se pierd în urină atât albumina, cât și proteine mai mari (IgG).

Rata excreției de proteine este influențată de rata filtrării glomerulare (RFG), de fluxul plasmatic renal, de activitatea sistemului renină-angiotensină, de sinteza și concentrația plasmatică a albuminei, de aportul proteic. Exprimarea cantitativă a proteinuriei (g/zi) nu evidențiază importanța diferiților factori care influențează proteinuria. Scăderea marcată a concentrației albuminei serice se însoțește de scăderea proteinuriei și, invers, administrarea i.v. de albumină se însoțește de creșterea proteinuriei; este mai fidelă exprimarea proteinuriei în rata de clearance pentru proteinele specifice. Anumite medicamente, prin efectul asupra rezistenței vasculare capilare pre- și post-glomerulare, pot influența magnitudinea proteinuriei; AINS și IEC scad proteinuria, mai ales administrate la bolnavi cu depleție de sare. Beta-blocantele au același efect de scădere a proteinuriei, dar de mică intensitate.

Gravitatea leziunilor glomerulare este corelată cu selectivitatea MBG, indice exprimat prin raportul mărime/greutate moleculară a proteinelor filtrate (selectivitatea = raportul IgG/transferină urinară). În aprecierea gravității unei proteinurii trebuie ținut cont și de importanța hematuriei, deoarece urina hipotonă poate determina liza hematiilor, antrenând o falsă creștere a proteinuriei.

b. Hipoalbuminemia. Hipoproteinemia

Pierderile urinare de albumină produc stimularea sintezei de albumină, compensând astfel parțial trecerea albuminei în urină și în spațiul interstițial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. Scăderea presiunii oncotice a plasmei din cauza hipoalbuminemiei în sinusoidele hepatice este stimulul sintezei de albumină. O dietă bogată în proteine nu corectează albuminemia, deoarece crește pierderile urinare. Pe de altă parte, o dietă săracă în proteine asociată cu administrarea de IEC scade excreția proteică și tinde să normalizeze albumina plasmatică, prin efect direct pe circulația capilară glomerulară.

IgG sunt scăzute în ser, gradul scăderii necorelându-se cu magnitudinea pierderilor (exemplu: în glomerulopatia cu leziuni minime IgG sunt scăzute, în ciuda pierderilor urinare foarte mici); pe lângă pierderile renale, intervin și inhibiția sintezei și creșterea excreției fracționale extrarenale. IgA, IgM, IgE sunt normale, factorul B este scăzut, Clq, C2, C8, C9 pot fi scăzute, restul fracțiunilor fiind normale sau chiar crescute.

Pierderea proteinelor care leagă hormonii (colecalciferol binding-protein, tiroxin binding-protein) poate influența relația dintre fracția liberă, activă a hormonilor și fracția legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterări ale distribuției hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindrom Cushing mai rapid decât nonnefroticii. Fibrinogenul poate fi crescut, ca și factorii V, VII, VIII, X ai coagulării. Antitrombina III scade în hipoproteinemiile severe, proteinele C și S, deși au concentrație normală, au activitate redusă; antiplasmina, activatorul plasminogenului și factorii stimulatori ai sintezei endoteliale de prostaciclină au nivele reduse. Activitatea procoagulantă este crescută, la aceasta adăugându-se disfuncția endotelială, creșterea numărului și a adezivității trombocitelor, creșterea vâscozității sanguine și hiperlipidemia.

Pierderea urinară de transferină, ceruloplasmină și proteină care leagă zincul contribuie la deficiențe ale fierului, cuprului, respectiv zincului. Aceste deficiențe pot interfera cu producția eritrocitelor sau cu funcția unor enzime. Deficiența de transferină duce la anemie microcitară rezistentă la tratamentul cu fier. Pierderea de eritropoietină prin urină contribuie și ea la anemie. Deficiența de zinc se însoțește de cicatrizări deficitare ale plăgilor, de impotență, de scăderea imunității celulare. Scade nivelul transcortinei, al reninei, al lecitin-colesterol-acil-transferazei (LCAT), al orosomucoidului.

c. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia din sindromul nefrotic se caracterizează prin alterări ale tuturor claselor de lipoproteine, în ceea ce privește concentrația lor plasmatică, compoziția și rata de metabolizare. Sunt crescute raporturile colesterol/trigliceride și lipide/apolipoproteine. Nivelul seric al colesterolului total, al fosfolipidelor și al trigliceridelor este crescut. Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) și intermediară (IDL) sunt crescute, HDL sunt normale, VLDL sunt crescute, apărând un profil de tip IIa și IIb în 60% din cazuri, tip V în 30% din cazuri, tip III și IV în 10% din cazuri. Apolipoproteinele B, CII, E, Lp(a) și raportul apolipoproteina CIII/apolipoproteina CII sunt crescute.

Între gradul hipoalbuminemiei, scăderea presiunii oncotice și nivelul seric al trigliceridelor și colesterolului există o relație de proporționalitate inversă. Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminemiei și poate persista după diminuarea/dispariția acesteia.

Patogenie: crește atât sinteza lipidelor, cât și a lipoproteinelor; îndepărtarea lipidelor din circulație este scăzută. Catabolizarea lipoproteinelor bogate în TG, a chilomicronilor și a VLDL este scăzută, ca urmare a proteinuriei (prin urină se pierde lipoprotein-lipaza – enzima care catabolizează aceste lipoproteine). Conversia în periferie a VLDL în LDL este scăzută, ca urmare a deficienței de lecitin-colesterol-acil-transferază, a conținutului redus de apo-CII (activatorul LCAT), a deficitului de cofactori (orosomucoid) sau acumulării de acizi grași și lecitină. HDL se pierd în urină, raportul LDL/HDL fiind crescut. În mod normal, HDL modulează catabolismul LDL și al chilomicronilor; în sindromul nefrotic s-a demonstrat că HDL funcționează anormal, ceea ce duce la scăderea catabolizarii LDL și a chilomicronilor.

d. Homeostazia sodiului și mecanismul formării edemelor

Inițial, presiunea oncotică interstițială scade mai mult decât cea intravasculară, proces care, împreună cu creșterea fluxului limfatic, se opune formării edemelor. Când presiunea oncotică scade sub 8 mmHg, fluxul este dirijat spre interstițiu. Pacienții cu leziuni minime au RFG normală și hipovolemie, ceea ce duce la activarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRA), a sistemului nervos simpatic și la hipersecreție de ADH cu retenție de sodiu și apă.

Pacienții cu modificări structurale glomerulare au RFG scăzută, hipervolemie, SRA inhibat; în acest caz, retenția primară de sodiu la nivel renal este implicată, alături de hipoalbuminemie, în formarea edemelor.

e. Metabolismul vitaminei D

25(OH) vitamina D circulă în sânge legată de o inter-alfa-globulină numită vitamin D binding-protein; are o GM (58.000) mai mică decât a albuminei (69.000); de aceea, atât vitamin D binding-protein, cât și 25(OH) vitamina D, se pierd în urina pacienților cu SN.

Nivelul seric al 25(OH)D este scăzut în SN și există o relație invers proporțională între nivelul seric al acestui metabolit și mărimea proteinuriei. Scăderea spontană sau postterapeutică a proteinuriei se însoțește de revenirea la normal a 25(OH) vitaminei D.

1,25(OH)2 vitamina D și 24,25(OH)2 vitamina D2 pot fi scăzute sau normale; aceasta depinde de gradul scăderii în ser a precursorului lor 25(OH) vitamina D, gradul pierderii lor în urină, prezența sau absența unei capacități scăzute de producție secundare afectării tubulare renale prin proteinuria mare.

Homeostazia calciului – pacienții cu SN prezintă rezistență scheletică la acțiunea calcemică a PTH; absorbția intestinală a Ca poate fi normală sau scăzută. Ambele defecte sunt secundare deficitului de vitamină D și ambele duc la un nivel seric scăzut al Ca. Scăderea Ca în SN se datorează scăderii Ca ionizat și a Ca legat de proteine (secundare hipoalbuminemiei).

Semiologia sindromului nefrotic

a. Simptome și semne clinice

(1) *Edemul* este simptomul și semnul clinic obligatoriu (de la discrete edeme palpebrale la anasarcă); caracteristicile clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă ușor godeu.

(2) *Oliguria* apare în perioada de constituire a edemului; densitatea urinară crește datorită proteinuriei.

(3) *Simptome și semne generale:* paloare, astenie, inapetență, cefalee, tulburări psihice, stare subfebrilă, uneori discretă hepatosplenomegalie.

(4) *Hipertensiunea arterială* lipsește în SN pure.

(5) *Crizele nefrotice* sunt accese dureroase abdominale; survin cu ocazia puseelor edematoase; se însoțesc de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism și constipație, febră și leucocitoză; dispar spontan după 24-48 ore.

(6) *Infecțiile* – etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecții urinare, septicemii); favorizate de carența de imunoglobuline.

(7) *Trombozele venoase* – localizări variabile, condiționate de agravarea bruscă a hipovolemiei și a hiperlipemiei.

(8) *Semne de carență proteică* – apar în SN cu evoluție prelungită și proteinurie masivă; agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite; pierdere ponderală deseori mascată de edeme; reducerea masei musculare; tulburări trofice cutanate, ale mucoaselor și fanerelor (piele uscată, subțiată, cheiloză, ragade labiale și comisurale, păr uscat, casant, unghii friabile cu striuri albe longitudinale); tulburări de creștere la copil; demineralizare osoasă – osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase; pierderea anumitor proteine transportoare și tisulare; secundar – anemie ferïprivă, tulburări nervoase, gușă cu sau fără hipotiroidie.

(9) *Xantoamele și xantelasma* sunt corelate cu hiperlipemia și hipercolesterolemia.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria: minimum 3,5g/24 ore/1,73 m^2; obișnuit valori de 5-10g/24 ore; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii; calitativ, proteinuria se clasifică în „selectivă" și „neselectivă";

– în proteinuria selectivă, electroforeza urinară indică prezența aproape exclusivă de albumină și de globuline, cum ar fi siderofilina și unele $\alpha 2$-globuline; este prezentă în SN pur, corticosensibil;

– în proteinuria neselectivă sunt prezente toate fracțiunile globulinice ale plasmei și gammaglobulinele cu greutate moleculară crescută (traseul electroforetic identic cu cel al plasmei); este prezentă în sindromul nefrotic impur, corticorezistent.

(2) Lipuria: corelată cu hiperlipemia; nu depășește 1g/24 ore.

(3) Sedimentul urinar: absența hematiilor sau leucocitelor în SN pur; sunt prezenți cilindri hialini, granuloși sau grășoși; în lumina polarizată se observă cristale birefringente (esteri de colesterol).

(4) Modificările electroliților urinari: scade Na, crește eliminarea K-dependent de hiperaldosteronism.

c. Semne umorale

(1) Hipoproteinemie cu hipoalbuminemie: proteinemia are valori sub 6g%; scad predominant albuminele (sub 3g%); raportul serine/globuline este subunitar; alfa 2 globulinele sunt crescute; imunoelectroforeza evidențiază scăderea importantă a siderofilinei; gamaglobulinele sunt normale procentual, reduse în valori absolute (mai ales IgG); valori normale sau crescute ale gamaglobulinelor se constată în unele SN secundare (amiloidoză, LED, mielom).

(2) Hiperlipemie cu hipercolesterolemie: valorile lipemiei depășesc 1500 mg%; colesterolemie peste 300 mg%; creșterea interesează toate fracțiunile lipidelor plasmatice; SN din LES evoluează cu normolipemie.

(3) Markeri ai inflamației: hiperinoză – fibrinogen peste 800 mg%; VSH crescut; anemie hipocromă.

(4) Diselectrolitemii în SN: hiponatremie cu creșterea Na total; potasemia are valori normale sau ușor scăzute datorită pierderilor urinare produse sub acțiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar și a tratamentului diuretic sau cortizonic; hiperpotasemia este rară, secundară unei oligurii severe.

(5) Explorarea stării funcționale a rinichilor: disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur.

d. Biopsia renală:

SN reprezintă mai mult de 90% din cazurile cărora li se efectuează PBR.

Particularitățile semiologice ale principalelor tipuri de SN

Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică): întâlnit predominant la copil; sindrom nefrotic pur, corticosensibil; morfologic – fuziunea proceselor pediculate ale podocitelor.

SN din glomerulonefritele cronice primitive: întâlnit predominant la adult; de regulă SN impur, corticorezistent.

SN din glomerulonefritele poststreptococice: apare atât în faza acută, cât și în cea cronică a bolii; în GNA este rar, de regulă impur.

SN din glomeruloscleroza diabetică: apare după 15-20 ani de evoluție a diabetului zaharat; SN impur; dislipidemie severă.

SN din amiloidoza renală: SN impur; nefromegalie bilaterală; poliurie; hipergamaglobulinemie.

SN din lupusul eritematos diseminat: SN impur; sediment urinar „telescopat"; hipergamaglobulinemie; alfa-1-globulinele scăzute; absența dislipidemiei; evoluție rapidă spre IRC; una din puținele situații în care un SN impur este, frecvent,

corticosensibil; una din puținele situații în care corticoterapia este indicată și eficientă chiar la valori foarte mari ale creatininemiei.

Clasificarea și cauzele SN

a. Sindroame nefrotice primitive

– SN cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidă);
– SN cu leziuni de GNC proliferativă;
– SN cu leziuni de GNC membranoasă;
– SN cu leziuni de GNC membrano-proliferativă (mezangio-capilară);
– SN ereditare.

b. Sindroame nefrotice secundare

– SN în nefropatii cu etiologie cunoscută (GNA și GNC post-streptococice, pielonefrită, nefropatie gravidică);
– SN în boli generale (diabet zaharat, amiloidoză, lupus eritematos diseminat, purpură reumatoidă, alte colagenoze, boală Hodgkin, reticuloze, mielom multiplu, purpură Waldenström, anemii hemolitice);
– SN în boli neoplazice (sindrom paraneoplazic);
– SN mecanice (tromboza venelor renale, pericardită constrictivă, insuficiență cardiacă congestivă);
– SN în infecții și parazitoze (sifilis, malarie);
– SN toxice și alergice (după administrare de seruri și vaccinuri, înțepături de insecte, mușcături de șerpi, alergie alimentară, parazitoze, diferite medicamente: săruri de aur, mercur, bismut, penicilină, penicilamină, fenilbutazonă, anticoagulante etc.).

Toate bolile glomerulare, primare și secundare, pot să genereze sindroame nefrotice. Prin sindroame nefrotice primitive se înțelege grupul de sindroame nefrotice generate de o boală a rinichilor, precum și cele care nu au etiologie demonstrabilă. Sindroamele nefrotice secundare sunt consecința unor boli generale.

c. Nosologie

SN este considerat „pur“ când proteinuria este selectivă și lipsesc hematuria microscopică, HTA și insuficiența renală. Prezența unuia din aceste criterii caracterizează sindromul nefrotic „impur“. Distincția dintre cele 2 tipuri de sindrom nefrotic este importantă, deoarece SN pure sunt, în general, consecința unei creșteri „funcționale“ a permeabilității MBG (pierderea încărcăturii negative), fără leziuni decelabile la microscopul optic („sindroamele nefrotice cu glomeruli optic normali“). SN impure sunt sindroame lezionale.

Principii generale de tratament și complicațiile sindromului nefrotic

Tratamentul presupune diferențierea sindroamelor nefrotice secundare de cele primitive; odată această delimitare făcută, este obligatorie încadrarea corectă a leziunii renale, care este posibilă numai prin biopsie renală examinată în microscopie optică, imunofluorescență și microscopie electronică. Aceste tehnici sunt complementare, fiecare aducând alte informații.

Substratul anatomic în sindroamele nefrotice primitive ale adultului, în ordinea frecvenței: nefropatia membranoasă, glomerulopatia cu modificări glomerulare minime, scleroza glomerulară focală și segmentară, glomerulonefrita proliferativă mezangială, glomerulonefrita membranoproliferativă, alte glomerulopatii.

a. Edemele

Destul de rar este posibilă tratarea cauzei SN. Măsura cea mai obișnuită este reducerea aportului sodat, asociată unui diuretic. Se indică aportul a 2 g Na, adică aproximativ 5 g sare (ceea ce înseamnă, practic, a nu se săra mâncarea și a se evita alimentele conservate). Curent, se administrează un diuretic de ansă (furosemid cp a 40 mg, 2-3 cp/zi; acid etacrinic/Edecrin cp a 50 mg, 2 cp/zi). Riscul diureticelor de ansă este depleția volemică exagerată, urmată de azotemie prerenală, hipotensiune arterială și manifestări trombotice. Hipokaliemia după diuretice active beneficiază de aport de potasiu sau de utilizarea diureticelor ce economisesc potasiu (spironolactonă/Aldactonă cp a 25, 50 și 75 mg în doze de 50-150 mg/zi; amilorid/Modamid, Midamor cp de 5 mg, 2-3 cp/zi).

Repausul la pat cu membrele pelvine în poziție ridicată facilitează mobilizarea lichidului interstițial și potențează acțiunea diureticelor. Este obligatoriu câtă vreme tabloul clinic o impune și în cazul persistenței hematuriei și a HTA. Monitorizarea diurezei, cântărirea zilnică, efectuarea zilnică a ionogramei serice și urinare în primele zile de tratament sunt obligatorii, ca și măsurarea, o dată la trei zile, a creatininemiei și ureei sanguine.

b. Hipoalbuminemia

Rezultă din pierderile urinare și din creșterea catabolismului albuminelor.

Dieta hiperproteică (0,8-1 g/kg/zi) sporește pierderile urinare, în timp ce dieta hipoproteică reduce pierderile urinare de albumină. Administrarea zilnică de albumină umană 20% i.v. are beneficiu de scurtă durată. Este indicată în hiposerinemiile severe (sub 2,5 g), cu risc major de complicații embolice. Proteinuria masivă și prelungită poate determina o balanță azotată negativă și malnutriție proteincalorică. Excreția de proteine depinde, în mod direct,

de aportul proteic. Sinteza hepatică va fi crescută printr-o dietă bogată în proteine și în prezența unui aport caloric corespunzător, dar acest fenomen este însoțit și de o creștere a excreției renale și a catabolismului albuminei. Astfel, nivelul plasmatic al albuminei nu se va modifica decât concomitent cu administrarea de IEC sau AINS. În prezența unei RFG normale este necesară o dietă cu 1g de proteine/kg/zi + pierderile urinare și un aport de calorii > 35 kcal/kg/zi; când se vor utiliza diete hiperproteice, este obligatorie adăugarea de IEC, care vor reduce pierderile urinare de proteine. În IRC: 0,65 g/kg/zi + pierderile urinare + suplimentare de aminoacizi, vitamine, cupru, Zn, Fe.

c. Hipercoagulabilitatea din sindroamele nefrotice are doar două explicații argumentate: deficitul de antitrombină III și creșterea adezivității și agregabilității trombocitare.

Cele mai frecvente complicații secundare hipercoagulabilității sunt tromboflebitele membrelor pelvine, iar cele severe sunt embolia pulmonară și tromboza venelor renale.

Tromboza de venă renală se instalează acut (cu durere intensă în flanc și în lombă și cu hematurie macroscopică) sau insidios (cu sindrom nefrotic refractar, proteinurie importantă și deteriorarea funcției renale). Heparinoterapia de 7-10 zile, urmată de tratament anticoagulant oral, pe toată durata persistenței sindromului nefrotic, este soluția obișnuită.

Este dovedită reluarea stării de hipercoagulabilitate la sevrajul medicației anticoagulante. Episoadele acute severe beneficiază de tratament trombolitic cu streptokinază sau urokinază.

Tratamentul profilactic cu anticoagulante este rezervat numai cazurilor cu risc înalt de tromboză (imobilizare prelungită, hiposerinemie severă, antecedente trombotice). În afara acestor cazuri, este recomandată folosirea aspirinei (150-200 mg/zi). Prevenirea accidentelor trombotice presupune și evitarea diurezelor excesive, corectarea hiposerinemiilor, interzicerea urografiilor și angiografiilor.

d. Hiperlipidemia din sindroamele nefrotice contribuie la instalarea complicațiilor aterosclerotice, în special a celor coronariene. Modificarea profilului lipoproteinelor plasmatice din SN se însoțește de risc crescut de aterogeneză la nefrotici; în plus, plăci de aterom se pot dezvolta și în microvascularizația renală, în special în mezangiu, producând leziuni ale glomerulului și, astfel, creând un cerc vicios ce culminează cu insuficiența renală; oxidarea lipidelor circulante, modificată în SN, duce la formarea de celule spumoase în glomerul, analoge celor din ateroscleroza precoce (medicamentele antioxidante pot avea rol protector).

Tratamentul hiperlipidemiei din SN cuprinde:
- dietă saracă în lipide și colesterol, bogată în fibre solubile (orez), suplimentarea cu acizi grași omega 3, evitarea alcoolului;
- clofibratul și gemfibrozilul sunt utile, deoarece reduc cu preponderență trigliceridele față de colesterol dar, datorită hipoalbuminemiei, fracțiunea liberă a medicamentului va fi crescută, cu risc de mionecroză și toxicitate hepatică; de aceea, doza va fi redusă la 2/3;
- inhibitorii de hidroximetilglutaril-CoA-reductază reduc colesterolul total și LDL-colesterolul cu 30%, modificând raportul LDL/HDL;
- probucolul reduce colesterolul oxidat, dar are efect redus pe trigliceride; în unele modele experimentale are și efect antiproteinuric.

e. Risc crescut de infecții, mai ales la infecții cu bacterii încapsulate (pneumococ), explicat prin pierderea urinară de IgG și deficiența factorului B (cu opsonizare deficientă a bacteriilor încapsulate). Alte anomalii imunologice, care explică riscul crescut de infecții, sunt: modificarea raportului CD4/CD8 și sinteza de către limfocite a unor factori ce alterează permeabilitatea vasculară. Riscul infecțiilor oportuniste crește prin terapie prelungită cu glucocorticoizi, agenți citotoxici sau ciclosporină. Pierderea urinară de imunoglobuline, ca și folosirea medicației citostatice-imunodepresoare predispun bolnavul la infecții severe; ele obligă la antibioterapie adaptată antibiogramelor, în doze eficiente și cure prelungite. Sunt interzise antibioticele nefrotoxice (în special aminoglicozide). Vaccinările antipneumococice, antigripale sunt acceptate, riscurile fiind relativ reduse.

f. Complicații hidroelectrolitice și acidobazice

Atunci când proteinuria este masivă și nivelul albuminei este scăzut, pot apărea semne clinice de hipovolemie (hipotensiune ortostatică, insuficiență renală acută). Atunci când proteinuria este mică, prezența simptomelor ortostatice trebuie să suspecteze alte tulburări, cum ar fi neuropatie autonomă secundară unei amiloidoze, DZ sau pierderi acute de sânge.

IRA poate apărea în sindromul nefrotic și prin alte mecanisme decât hipovolemia: edem interstițial renal; obstrucție tubulară secundară agregării intratubulare de proteine; extinderea proliferărilor epiteliale cu obliterarea spațiului de filtrare și scăderea marcată a suprafeței de filtrare. În asemenea cazuri, IRA răspunde la diuretice de ansă i.v. (furosemid) sau, în caz de leziuni minime, la metilprednisolon i.v..

Pacienții cu SN au risc crescut de a dezvolta nefrită interstițială acută, (prin hipersensibilitate la

medicamente – AINS), tromboză de venă renală, glomerulonefrită crescentică, toate putând duce la reducerea acută și semnificativă a RFG, deci IRA.

Deși ADH este activat în SN, hiponatremia apare rar la bolnavii netratați cu diuretice; ea se poate dezvolta la pacienții tratați cu tiazidice sau diuretice tiazid-like, datorită efectelor specifice renale de scădere a clearance-ului apei libere și creșterii efectului ADH activat pe receptorii circulației arteriale și venoase. În ciuda hiperaldosteronismului secundar, hipokalemia apare rar în SN și se datorează de obicei administrării de diuretice, în special metolazonă. Alcaloza metabolică poate fi secundară terapiei cu diuretice; în stările hipoalbuminemice, bicarbonatul plasmatic poate fi crescut cu Cl seric normal (alcaloză metabolică hipoproteinemică). Gaura anionică plasmatică ($Na^{-}Cl^{+}$ bicarbonat) este scăzută în SN, proporțional cu gradul hipoalbuminemiei; ea scade cu 3-4 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 gram sub normal a albuminei serice.

Unii pacienți, în special cei cu glomeruloscleroză segmentară și focală, pot dezvolta sindrom Fanconi, cu fosfaturie, glicozurie, hiperuricemie, hipofosfatemie și acidoză renală tubulară proximală; acești pacienți au, de obicei, proteinurie masivă.

În GN membranoproliferative, GNDAPS, nefrita lupică sau în trombozele de venă renală poate apărea o formă ușoară de acidoză metabolică hiperkaliemică, hipercloremică (ATR tip IV).

Concluzii

SN nu constituie decât traducerea clinică a oricărei forme de glomerulonefrită care evoluează cu o proteinurie > 3,5 g/1,73 m^2/zi.

- impuritatea unui SN (care este același lucru cu o GNC care evoluează cu HTA, hematurie, IRC) sugerează corticorezistență.
- prezentarea SN ca o entitate aparte în cadrul glomerulopatiilor nu are un suport științific deoarece, pe lângă varietatea mare a tipurilor de leziuni glomerulare care pot evolua clinic ca SN, unele glomerulopatii debutează cu SN, altele evoluează cronic cu SN sau adaugă SN după mai mulți ani de evoluție.

Sindromul nefrotic congenital (CNS)

Copiii care dezvoltă sindrom nefrotic înaintea vârstei de trei luni se consideră că au sindrom nefrotic congenital (CNS). Copiii cu CNS au proteinurie de la naștere. Alte cauze care pot sta la originea unui sindrom nefrotic înaintea vârstei de trei luni sunt:

Sindrom nefrotic primitiv

Boli heredofamiliale: sindromul nefrotic congenital tip finlandez; scleroza mezangială difuză; sindromul nail-patella; glomeruloscleroza focală și segmentară.

Boli glomerulare: sindromul nefrotic cu leziuni minime; glomerulonefrita membranoasă idiopatică.

Sindroame nefrotice secundare

Boli infecțioase: sifilis congenital; toxoplasmoză congenitală; infecția congenitală cu citomegalovirus.

Ingestie accidentală de toxine: mercur.

Altele: lupus eritematos sistemic infantil; sindrom hemolitic uremic.

a. Semne clinice

Deși sarcina decurge normal, aproape toți copiii cu CNS sunt prematuri și mici pentru vârsta gestațională. Placenta este mult mai mare decât cea normală. Copiii au numeroase afecțiuni, printre care asfixie fetală sau detresă respiratorie acută. Aproximativ o jumătate dintre copii devin edematoși în prima săptămână de viață. Ascita cu distensie abdominală apare frecvent la aproximativ două săptămâni. Proteinuria nu răspunde la administrarea de glucocorticoizi și la terapia cu imunosupresoare, iar evoluția este marcată de întârziere în creștere și infecții bacteriene recurente. Decesul este în jurul vârstei de patru ani, în absența transplantului renal.

b. Investigații de laborator și diagnostic pozitiv

Investigațiile de laborator evidențiază proteinurie, hipoproteinemie și hiperlipidemie. Complementul seric și creatinina serică sunt normale. Proteinuria este selectivă inițial, selectivitatea descrescând cu afectarea filtrării glomerulare. Diagnosticul prenatal al CNS se bazează pe dozarea alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic, certitudinea fiind oferită după naștere de examenul histopatologic. Nou-născuții cu CNS au valori scăzute ale globulinei transportoare de hormoni tiroidieni, prin pierdere urinară, astfel încât fenotipul copiilor cu CNS poate fi similar cu cel de hipotiroidism.

Diagnosticul de certitudine în CNS se bazează pe investigații anatomopatologice prin imunofluorescență, microscopie electronică și pe analizele de laborator.

c. Examen histopatologic

În glomerulii feților afectați apare un proces de fuziune a podocitelor. Cea mai importantă modificare la nivelul rinichilor copiilor bolnavi o reprezintă dilatația chistică a tubilor proximali renali. Se constată leziuni minore în microscopia optică, cum ar fi proliferarea celulară mezangială. Depozitele glomerulare de imunoglobuline și complement nu apar în acest stadiu. ME nu evidențiază depozite electronodense.

Leziunile glomerulare sunt progresive, până la obliterarea anselor capilare și hialinizare glomerulară cu modificări tubulare și interstițiale. În stadiile tardive ale CNS apar depozite imune în mezangiu.

Modificările descrise apar în CNS tip finlandez. În alte forme de CNS poate apărea scleroză mezangială, care este asociată cu sindromul nefrotic după vârsta de trei luni. În acest caz se observă obliterarea capilarelor prin depozite intracapilare fibrilare, fără proliferare celulară. Clinic, se observă că, în acest caz, nu apar modificări de placentă sau de greutate la naștere. Evoluția către IRC este mai rapidă decât în cazul CNS. Boala este transmisă autosomal recesiv.

Glomerulonefrita membranoasă apare în unele forme de sindrom nefrotic secundar, precum cel din sifilisul congenital. În acest caz au fost depistate depozite de IgG și antigen de-a lungul capilarului glomerular, iar la ME, depozite electronodense glomerular subendotelial.

Glomeruloscleroza focală se întâlnește în sindromul nefrotic, care evoluează mai mulți ani ca un SN impur și care, treptat, produce scleroză renală.

d. Patogenia CNS tip finlandez

Studiile genetice au evidențiat o transmitere autosomal recesivă. Prognosticul bun al copiilor cu transplant renal, fără repetarea proteinuriei, certifică existența unui defect primar renal. Proteinuria este consecința unui defect congenital la nivelul metabolismului glomerular, dar studiile efectuate nu au putut decela natura defectului.

e. Tratament

Terapia specifică necesită un diagnostic precis, fiind eficientă când sindromul nefrotic este secundar unei cauze tratabile. Cazurile de CNS nu au răspuns la tratamentul cu corticoizi sau imunosupresoare; dimpotrivă, acești agenți, favorizând infecțiile, sunt contraindicați. Trebuie administrată o terapie profilactică energică antiinfecțioasă, trebuie combătute edemele și ascita nu atât prin restricție de lichide, cât prin utilizare de diuretice, cu control strict hidroelectrolitic. Se poate asocia administrare i.v. de albumină desodată, în cazurile cu hipoproteinemie severă.

Transplantul renal rămâne singura terapie pentru CNS. Copiii transplantați ajung, în a doua decadă de viață, cu funcție renală normală.

GLOMERULONEFRITA MEZANGIALĂ MEZANGIOPROLIFERATIVĂ – GNMP)

Definiție

Glomerulopatie cronică datorată proliferării și hipertrofiei mezangiale, fără leziuni ale MBG. Reprezintă un grup heterogen de boli în care natura precisă a proliferării celulare este neclară, implicând adesea o proliferare a celulelor mezangiale și a celulelor epiteliale, cu infiltrare mononucleară. Depozitele proteice din mezangiu sunt variate: IgA și C3 (nefropatia cu IgA sau boala Berger) sau IgM și C3. Frecvența – 5% din glomerulopatii.

Forme

GN mezangială poate fi primară sau secundară (în GN postinfecțioase în faza de remisiune, LES, purpura Henoch-Schönlein, artrita reumatoidă, sindrom Alport, sindrom Goodpasture).

Patogenie

Patogenia bolii implică intervenția certă a 2 factori:

(1) un factor genetic, încă incomplet definit (dar cert asociat cu HLA), care produce o anomalie de răspuns imunitar (predominant IgA) cu o dereglare a limfocitelor T;

(2) un factor câștigat, ce corespunde mai adesea unui antigen (de obicei infecțios), introdus pe cale aeriană sau digestivă, care produce un răspuns IgA specific; se formează complexe circulante Ag-IgA, care se depun în rinichi, determinând apariția glomerulonefritei. Excesul de IgA anionică predispune la depunerea mezangială a complexelor imune. Producția locală de citokine este importantă; interleukina 6 este considerată marker al GN mezangioproliferative. Boala se autoîntreține printr-un fenomem autoimun (de exemplu, activare policlonală B, predominant IgA).

Caracteristici clinice și de laborator

În 1/3 din cazuri debutul este acut (hematurie macroscopică intrainfecțioasă), ca un SN impur; în restul cazurilor, debutul este insidios, descoperirea fiind întâmplătoare: hematurie macro- sau microscopică recurentă cu proteinurie neselectivă (2/3 din cazuri), asociată uneori (30% cazuri) cu HTA.

IgA serică este crescută la majoritatea bolnavilor; alte imunoglobuline și complementul seric sunt normale. PBR este indispensabilă pentru diagnostic.

MO: proliferare și hipercelularitate mezangială difuză. Leziunile de tip scleros-fibros apar mai târziu. Nu s-au evidențiat crescenturi.

ME: depozite fin granulare omogene în mezangiu. Podocitele sunt balonizate, uneori rupte, cu denudarea MB.

Imunofluorescența relevă depozite IgA difuze și abundente în mezangiu; acest caracter difuz, generalizat, contrastează cu leziunile histologice (hipercelularitate moderată în mezangiu) care, în

microscopia optică, sunt cel mai frecvent segmentare și focale; ele se pot asocia la unele cazuri cu leziuni mai grave extracapilare, glomerulare, tubulare și interstițiale. Aspectul este de nefropatie cu depozite mezangiale, predominant de Ig M și C3.

NEFROPATIA CU IgA

Este considerată o entitate clinică aparte, este o GN primitivă, cu depozite granulare de IgA și C3 predominant mezangiale.

Aceleași modificări apar și în alte boli, considerate ca nefropatii IgA secundare:

- boli sistemice: purpura Henoch-Schönlein; boala celiacă; dermatita herpetica; boala Crohn; psoriazis și artropatia psoriazică; spondilita anchilopoetică; sindrom Reiter; colita ulceroasă; sindrom sicca;
- neoplazii: carcinoame de colon, rect, plămân; gamapatia monoclonală IgA; micozis fungoid; sindrom Sezary;
- infecții: lepra; toxoplasmoza; SIDA;
- altele: hepatopatii cronice; șunt porto-sistemic; hemosideroza pulmonară; boala Buerger.

Histologie

Imunofluorescența: depozite de IgA, la nivelul tuturor glomerulilor; depozitele sunt granulare; majoritatea depozitelor conțin Ig tip A1, rareori din subclasa A2; depozitele de IgA provin din IgA circulante, nu sunt sintetizate de mucoasă; în 2/3 din cazuri, depozitele de IgA se însoțesc de depozitarea încă a unei clase de IgG sau IgM. În depozite, pe lângă IgA, mai apar: C3, properdina, complexul de atac membranar (C5b-9), ceea ce sugerează activarea locală, pe cale alternă, a complementului seric.

La unii pacienți cu nefropatie IgA fără manifestări vasculitice s-au evidențiat depozite de IgA în capilarele pielii; acest lucru are importanță, deoarece semnifică prezența acelorași leziuni la nivelul mezangiului – PBR fiind necesară doar pentru a preciza leziunile supraadăugate care vor accelera evoluția bolii. Leziuni cutanate identice pot fi întâlnite în purpura Henoch-Schönlein și în LES.

MO: varietate de leziuni, de la glomeruli optic normali până la GN crescentică; expansiunea mezangiului hipercelular ca primă leziune. Frecvent, sunt prezente leziuni supraadăugate. Când > 50% din glomeruli au depozite cu crescenturi, boala evoluează ca o GNRP. Din punct de vedere al răspunsului la tratament, sunt de preferat crescenturile față de scleroza renală. Eventuala instalare a oligoanuriei nu este produsă prin lezarea glomerulului, ci prin balonizarea tubulară și leziunile interstițiului (amploarea modificărilor tubulointerstițiale este direct proporțională cu a modificărilor glomerulare). Leziunile de hialinizare arteriolară indică progresia afecțiunii, dar optic sunt greu de diferențiat de GSFS.

ME: depozite electronodense omogene granulare fine lărgesc mezangiul tuturor lobulilor, fiind localizate subendotelial, în apropiere de mezangiu. Podocitele nu sunt lezate și nu există interpoziție a mezangiului. Treptat, apar leziuni de toate tipurile și afecțiunea evoluează ca o GN cronică spre IRC. La 1/3 din bolnavi apar și modificări ale MBG: subțiere, laminare; modificările sunt focale, ceea ce diferențiază modificările MBG din nefropatia IgA de cele din sindromul Alport și din sindromul de MB subțire.

Clinica

Elementul clinic major este macrohematuria recurentă. Debutul este în 80% din cazuri între 18-35 ani; boala nu este întâlnită la rasa neagră. Raportul B/F = 2-3/1.

Caracteristic este debutul acut, prin dureri lombare, febră, stare de rău general, uneori disurie etichetată ca cistită hemoragică, cu un episod de hematurie macroscopică, concomitent cu o infecție de tract respirator superior (mai rar de tract digestiv sau urinar) sau la 1-2 zile (hematuria sinfaringitică). În sumarul de urină se evidențiază eritrocite deformate (atestând originea glomerulară) și – rar – cilindri eritrocitari. Uneori hematuria este asimptomatică; rar apar HTA sau edeme; hematuria macroscopică poate dura câteva ore-zile, apoi dispare și reapare la luni-ani, concomitent cu o infecție sau în timpul unui exercițiu fizic intens. Debutul brutal pune probleme de diagnostic diferențial cu GNDAPS.

A doua caracteristică este faptul că hematuria macroscopică se însoțește de grade diferite de proteinurie, de obicei, sub 1 g/24 ore. Rar, nefropatia IgA se manifestă sub forma unui sindrom nefrotic. Debutul cu HTA și IRC apare rar, mai frecvent la adulți. Diferențierea dintre boala Berger și purpura Henoch se face pe baza tabloului clinic, pentru că purpura Henoch poate da leziuni morfologice asemănătoare (purpura Henoch ar fi forma sistemică de boală Berger !); în purpura Henoch, însă apar artralgii, dureri abdominale, erupție purpurică, iar între episoadele de hematurie macroscopică persistă hematuria microscopică.

Laborator

a. Nivelul seric al IgA este crescut la >50% din bolnavi;

b. În circulație se evidențiază CIC ce conțin IgA; aceste complexe mai pot conține C3, IgG sau ambele.

c. Complementul seric este crescut și activat în circulație, de aceea unele fragmente proteice ale complementului sunt crescute în ser.

d. La 30% din pacienți apar în circulație factori reumatoizi tip IgA.

Evoluție

5% vindecare; 25% IRC după 20 ani (unii fac IRC rapid); în 1/3 din cazuri se observă remisiune clinică, fără dispariția IgA la biopsiile renale; circa 10% din bolnavi dezvoltă sindrom nefrotic. Riscul de recidivă pe grefa renală este de 50%, la 2 ani după transplant.

Elemente de prognostic nefavorabil:
- prezența IRC la momentul biopsiei;
- proteinurie > 2 g/zi;
- HTA;
- diagnostic în absența istoricului de hematurie macroscopică;
- vârsta avansată, sexul masculin.

Evoluția clinică nu se corelează cu nivelul IgA serice.

Patogenia

– este incomplet cunoscută.

Prezența depozitelor granulare de IgA și C3 în mezangiu și în capilarele dermului, ca și similaritatea cu purpura Henoch, sugerează un mecanism prin CIC cu activare pe cale alternă a complementului. Producția de IgA este stimulată de diferite antigene; în boala Berger există un clearance scăzut al IgA și al CIC ce conțin IgA, defect probabil determinat genetic.

Anticorpii IgA sau IgG reacționează cu mezangiul unor pacienți cu nefropatie IgA, cu celulele faringiene sau cu un antigen citoplasmatic din celulele mezangiale, studii ce indică posibilitatea unei reacții autoimune la un antigen mezangial normal sau „plantat".

Tratament

a. Boala acută

Caracterizată histologic prin leziuni necrotice focale, apare la o mică parte din bolnavi și se tratează cu glucocorticoizi, agenți citotoxici, anticoagulante, în doze similare cu cele administrate la cei cu vasculită; plasmafereza poate fi folosită pentru îndepărtarea complexelor ce conțin IgA, deși acestea nu par a fi implicate în etiopatogenie. Mulți autori apreciază că este necesară administrarea precoce de glucocorticoizi în doze mari. Se începe cu pulse-terapia cu metilprednisolon 1 g/zi, i.vi trei zile consecutiv, apoi se continuă cu prednison p.o. 1mg/Kg corp/zi, singur sau în asociație cu ciclofosfamida în doze de 0,8-1,2 mg/Kg corp/zi, timp de 2-4 luni. Chiar sub terapie instituită precoce, evoluția poate fi rapidă spre IRC.

b. Boala cronică

Deoarece hematuria coincide cu o infecție de tract respirator superior, care stimulează producția locală de IgA, este necesară tratarea infecției, și/sau practicarea amigdalectomiei, observându-se reducerea frecvenței episoadelor hematurice și scăderea nivelului proteinuriei. Studii retrospective efectuate pe termen lung au arătat însă, că nu există nici un beneficiu asupra leziunilor glomerulare sau a funcției renale la pacienții cu amigdalectomie sau cu tratament antibiotic susținut, în comparație cu lotul martor. În absența unei terapii specifice a nefropatiei cu IgA, se consideră că nivelul proteinuriei este elementul esențial în conduita terapeutică. Astfel, pacienții cu proteinurie mai mică de 0,5 g/zi vor fi supravegheați periodic, fără a necesita tratament. Pacienții cu proteinurie mai mare de 0,5 g/zi și cu un clearance al creatininei peste 70 ml/min beneficiază de doze mari de glucocorticoizi-metilprednisolon pulse-terapie 1 g/zi, iv, trei zile consecutiv, apoi prednison pe timp de 6 luni. Datorită mecanismului imun al bolii, în cursul timpului s-a încercat medicația imunosupresivă, dar fără efect semnificativ asupra conservării funcției renale.

Hipertensiunea arterială este controlată prin administrarea de inhibitori de enzimă de conversie. S-a constatat că aceste hipotensoare reglează nu numai presiunea arterială, dar reduc sau chiar stopează declinul funcției renale, posibil printr-un control mai bun al hipertensiunii capilare intraglomerulare.

GLOMERULONEFRITA MEZANGIOCAPILARĂ (GNMC)

Sinonime: GN membranoproliferativă, cu depozite subendoteliale, subepiteliale, intramembranoase; GN persistentă hipocomplementemică; GN lobulară; GN mezangioproliferativă cronică, cu interpoziție mezangială circumferențială sau noduli centrolobulari.

Definiție

GNMC constituie un ansamblu de glomerulonefrite caracterizate prin proliferare mezangială și prin îngroșarea variabilă a pereților capilari, asociată adesea cu hipocomplementemie (inconstantă, dar sugestivă pentru GNMC.

Clasificare

a. Idiopatică

tip I – depozite subendoteliale;
tip II – boala depozitelor dense;
tip III – alte variante.

b. Secundară

LES; crioglobulinemie mixtă esențială (IgM/IgG); hepatita cronică activă (HBs); nefropatia lanțurilor ușoare; drepanocitoza; sclerodermie; sarcoidoză; boală cardiacă congenitală cianogenă; endocardită infecțioasă; abcese viscerale; nefrită de shunt; malaria; infecții cu Mycoplasma; neoplazii (limfoame, leucemii, carcinoame); deficit de antitripsină; deficit de complement (C2, C3) +/- lipodistrofie; sindrom hemolitic-uremic; displazie de arteră renală.

Leziuni histologice

În GN mezangiocapilară se produce extensie circumferențială a celulelor mezangiale spre și în peretele capilar periferic. Sunt descrise trei tipuri, după natura îngroșării pereților capilari:

a. GNMC tip I (45%)

(1) MO – necaracteristic: expansiune și hipercelularitate mezangială (GN lobulară), îngroșare de perete cu aspect de dublu contur („linie de tramvai") +/- scleroză focală +/- crescenturi. MB este intactă.

(2) ME – extensia și interpoziția celulelor mezangiale între MB capilară și celulele endoteliale; depozite endoteliale și intramembranoase (în lamina externa); rare „humps-uri" epimembranoase;

(3) IF – depozite de C3 granulare intramembranare, properdină; factor B; IgM; IgG (mai ales în perete, mai puțin în mezangiu). Activarea complementului se face pe cale alternă.

b. GNMC tip II (35%)

(1) MO – caracteristic – distinct: celularitate mezangială crescută, îngroșare de perete capilar (lamina densa înlocuită de depozite intramembranoase - „humps-uri" care îngroașă mult capilarul glomerular – „boala depozitelor dense") +/- crescenturi.

(2) ME – caracteristic – boală a depozitelor dense, omogene; podocite complet aglutinate.

(3) IF – C3 depozitat uniform, granular; inele mezangiale cu depozite granulare. IgG și IgA absente; IgM la 50%.

c. GNMC tip III Burkholder (20%) – depozite epimembranoase separate de pereții MB, cu zone de rupturi în MB, alternând cu zone de dublare a conturului, ca în tipul I – este o variantă morfologică de GNMC tip I.

Patogenia este heterogenă, pentru că și morfologia este heterogenă; cauza este depunerea CIC sau un defect metabolic al MB.

Particularități clinico-evolutive

Evoluție ca SN impur.

Cele trei tipuri de GNMC nu se pot deosebi clinic prin simptomatologie și evoluție, putându-se prezenta sub forme variate (fără nici o legatură cu aspectul histologic): sindrom nefritic acut, în 15-20% din cazuri, sindrom nefrotic impur, în 50-60% din cazuri.

În cazurile cu sindrom nefritic, diagnosticul diferențial se face cu GNDAPS, în care complementul seric revine la valori normale după 8 săptămâni; persistența hipocomplementemiei impune efectuarea PBR. Forma primară se poate asocia cu HLA B27 și uneori anomalii congenitale ale complementului. GNMC afectează copiii și adolescenții, având frecvența egală pe sexe; clinic, se manifestă într-una din modalitățile arătate mai sus. Debutul poate fi precedat, în special la copii, de o infecție a căilor respiratorii superioare. La debut, 30% au HTA și 20% au IRA.

Caracteristici de laborator

Proteinuria și hematuria se asociază invariabil; proteinuria este neselectivă.

Complementul seric este scăzut.

Este prezent un factor termostabil capabil să cliveze C3 în plasma normală proaspătă în prezența MgEDTA (agent chelator care inhibă selectiv calea clasică de activare a C) – C3NF (C3 nephritic factor), care este un autoanticorp IgG pentru C3–convertaza căii alterne a C. C3 scăzut nu apare în alte glomerulopatii, dar C3 poate fi scăzut în ciroza hepatică, gamapatii monoclonale, leucemii, carcinoame cu metastaze (dar în acestea este vorba de sinteză redusă, nu de catabolism crescut, ca în GNMC). Nivelul IgG este de obicei crescut, ca și nivelul crioglobulinelor, al complexelor imune circulante; constelația C3, C4 scăzut, IgM/IgG criglobuline este prezentă în hepatita C (asocierea cu hepatita C este frecventă). VSH este normală, durata de viață a trombocitelor este scăzută.

Evoluție

Evoluția GNMC este progresivă către IRC terminală. Factorii de prognostic negativ sunt: debutul brutal, cu FG redus și HTA; tipul II histopatologic; prezența HTA; persistența sindromului nefrotic; anomaliile tubulointerstițiale; prezența de formațiuni crescentice. Supraviețuirea la 10 ani, în cazurile de proteinurie persistentă, este de 40%, față de cazurile cu proteinurie nonnefrotică, unde aceasta este de 85%.

Tratament

Rolul steroizilor sau al drogurilor citotoxice în tratamentul glomerulonefritei membranoproliferative idiopatice este controversat. Ciclosporina și anticoagulantele sunt recomandate de unii autori, însă rezultatele sunt discutabile. Antiagregantele plachetare și-au demonstrat eficacitatea, dar folosirea lor pe termen lung se însoțește de multiple

efecte adverse. Scăderea proteinuriei se poate face prin administrarea de IEC.

Caracteristică este eficiența redusă a terapiei, indiferent de medicația administrată; în cazurile cu crescenturi multiple se încearcă terapie în doze deseori toxice, pentru a evita deteriorarea rapidă a funcției renale. Accentuarea hematuriei sau/și a hipertensiunii, instalarea/agravarea IRC sunt elementele esențiale care impun sistarea corticoterapiei. Recidiva pe transplant este mai frecventă în tipurile II și III decât în tipul I.

GLOMERULONEFRITA EXTRACAPILARĂ (GNEC)

Definiție

Este o GNRP primară sau idiopatică, în care anomalia caracteristică este o proliferare extracapilară extensivă, decelată în microscopia optică (formațiuni „crescent").

Patogenie

GNEC este produsă prin trei evenimente precoce:

(1) perforarea MBG prin atacul imun;

(2) activarea coagulării, formarea de trombină și fibrină, care trec în spațiul Bowman și stimularea proliferării celulelor epiteliale parietale și activarea monocitelor;

(3) eliberarea de IL1 și TNF (de către monocitele și macrofagele activate) care cresc permeabilitatea vasculară; inhibă producerea de molecule anticoagulante de către celulele epiteliale; produc molecule de adeziune (stimulează diapedeza și activitatea leucocitelor) și produc factori de creștere transformanți (TGF-β).

Prin aceste evenimente se formează semilune (crescenturi). Evoluția ulterioară se face fie spre ruptura capsulei Bowman și apoi fibroză/atrofie glomerulară, fie cu capsulă intactă, dar cu sinteză de colagen, care produce fibroză; rar, în asemenea cazuri, semiluna poate dispărea.

Diagnosticul

Este histologic, fiind definit prin prezența semilunelor. PBR este esențială pentru a stabili natura, gravitatea și reversibilitatea potențială a bolii.

Leziunile histologice sunt reprezentate în special de „semilune" ce invadează spațiul urinar și se asociază sau nu cu leziuni în flocculus, precum și cu leziuni tubulare, vasculare sau interstițiale.

Semilunele sunt alcătuite din celule inflamatorii de origine circulantă (în special macrofage) și celule ale capsulei Bowman (celule epiteliale). Ele sunt centrate adesea pe focare de necroză ce conțin fibrină; cu timpul, componentele celulare dispar și semilunele devin fibroase. Semilunele pot fi segmentare sau circumferențiale, înconjurând flocculusul glomerular. Semilunele nu sunt leziuni specifice; ele reflectă o agresiune deosebit de severă asupra membranei bazale glomerulare.

Diagnosticul histologic de GNEC se pune atunci când sunt afectați minimum 50% din glomeruli, iar semilunele au cel puțin 2 straturi celulare și ocupă mai mult de 50% din suprafața camerei de filtrare. Pentru a fi reprezentativ, procentul trebuie evaluat pe minim 10-20 glomeruli, studiați pe secțiuni seriate.

Imunofluorescența oferă clinicianului 2 tipuri de informații:

(1) prezența depozitelor de fibrină în mijlocul semilunei (caracteristice leziunilor acute);

(2) prezența depozitelor de imunoglobulină.

Clasificarea clinico-histologică

Prezența și tipul de depozite de imunoglobulină, în corelație cu datele clinice, permit clasificarea GNEC în cinci grupe/subtipuri:

(1)Tipul I – GNEC cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară și depozite lineare de IgG = GN crescentică anticorp-mediată, fără hemoragie pulmonară.

Antigenul responsabil de producerea anticorpilor anti-MBG a fost identificat pe domeniul NC 1 al catenei alfa 3 a colagenului de tip IV. Anticorpii anti-MBG sunt IgG și pot fi identificați în ser. Complementul este normal. Tipul I de GNEC apare mai ales la persoane cu predispoziție genetică (HLA DR 2). Pacienții cu boală mediată prin anticorpi anti-MBG și cu hemoragii pulmonare sunt încadrați separat în boala Goodpasture.

(2) Tipul II – GNEC cu depozite granulare de Ig = GN crescentică mediată prin complexe imune. Reprezintă 10-20% din toți pacienții cu GNEC primare. Este o boală mediată de complexe imune și poate apărea: postinfecțios; secundar unor boli sistemice (LES, purpura reumatoidă Henoch-Schönlein, hemopatii maligne, alte cancere, sarcoidoză) sau secundar altor glomerulonefrite primitive (extramembranoasă, membranoproliferativă, cu depozite de IgA).

(3) Tipul III – GNEC fără depozite de imunoglobuline – 75% din acești pacienți au anticorpi ANCA și boala poate fi o formă de vasculită limitată la rinichi („vasculită microscopică renală"). Mai este denumită GNEC pauciimună necrotizantă.

(4) Tipul IV – combinație între tipul I (cu anticorpi anti-MBG) și tipul III (cu ANCA prezenți).

(5) Tipul V – leziuni de GNEC pauciimună (ca în tipul III), dar fără prezența ANCA.

GNEC (crescentică) tipul I

a. Frecvența

GNEC tip I reprezintă 10-20% din cazurile de GN crescentică. Prezintă vârfuri de prevalență între 21-30 ani. Raportul B/F = 1/3. Constelația HLA DR2 este mai frecvent întâlnită.

b. Clinic

Boala poate fi precedată de infecții ale căilor respiratorii sau expuneri recente la hidrocarburi (nu se cunoaște exact semnificația lor etiologică). Debutul poate fi brusc, ca într-o glomerulopatie acută, cu oligurie, sau cel mai adesea insidios, bolnavul fiind diagnosticat când este uremic. Artralgiile, febra, mialgiile, durerile abdominale sunt frecvente. HTA este moderată. Absența hemoragiei pulmonare permite diferențierea de un sindrom Goodpasture.

c. Laborator

Proteinuria este de rang nonnefrotic. Sedimentul urinar poate fi sărac, chiar dacă gravitatea afectării renale este mare; hematuria se însoțește de hematii dismorfice și de cilindri hematici. RFG este diminuată și scade rapid. Nivelul complementului seric este normal. La 95% din pacienți se detectează în ser anticorpi anti-MBG, predominant de tip IgG (IgG1 mai frecvent la bărbați și IgG4 mai frecvent la femei). CIC, crioglobulinele, anticorpii antinucleari și ANCA sunt absenți. ASLO este crescut în 30% din cazuri. Ocazional, pot apărea: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică; frecvent, în ser și în urină, sunt detectați PDF.

d. Evoluție

Prognosticul este infaust, dacă nu se instituie tratament precoce.

Un prognostic rezervat este semnalat de următoarele date bioptice:

- afectarea tuturor glomerulilor cu crescenturi circumferențiale;
- atrofie tubulară severă și fibroză interstițială cu sau fără arterionefroscleroză;
- fibroză glomerulară extensivă și organizarea de crescenturi.

Un titru mare de anticorpi anti-MBG nu pare a avea vreo influență asupra evoluției. În absența tratamentului, evoluția este spre insuficiență renală. La transplantații renal există risc de recurență, mai ales la cei cu titruri mari de anticorpi anti-MBG.

e. Tratament

Se face prin plasmafereză (2-4 l/zi), combinat cu steroizi și cu agenți citotoxici (ciclofosfamidă sau azatioprină). Măsurile terapeutice trebuie inițiate precoce, înaintea apariției oliguriei și uremiei. Tratamentul se face până ce titrul anticorpilor se reduce la zero (de obicei 14 zile); ulterior, dozele de corticosteroizi și de imunosupresive se reduc gradat în câteva săptămâni-luni. Deși, teoretic, anticoagulantele ar putea fi folosite datorită prezenței produșilor de degradare ai fibrinei, în practică s-au dovedit ineficiente, chiar periculoase, din cauza riscului hemoragic crescut. Dacă tratamentul este inițiat înainte ca valoarea creatininei serice să ajungă la 8 mg/dl, la 90% din pacienți există șansa de vindecare la 1 an de zile; la creatinină peste 8 mg/dl, șansa de vindecare la 1 an este sub 10%. Recăderile sunt rare.

GNEC tipul II

a. Frecvența

GNEC tipul II reprezintă 10-20% din cazurile de GNEC. Apare predominant la vârstnici, fără să existe diferențe între sexe.

b. Clinic

GNEC tip II se aseamănă cu tipul I, dar etiologia septică sau multisistemică atipică este mai frecventă. Frecvent coexistă febra, astenia; HTA este de obicei moderată.

c. Laborator

Ca în orice glomerulopatie, în sumarul de urină apar hematurie și proteinurie. RFG scade progresiv. Nivelul complementului seric este scăzut. Crioglobulinele și complexele imune circulante sunt deseori prezente. ANCA și anticorpii anti-MBG sunt absenți. Prevalența HLA DR2 este crescută.

d. Histologic

Depuneri granulare de Ig și complement, prin localizarea CIC sau formarea de CI in situ în circulația capilară glomerulară și în mezangiu.

Când între Ig depozitate predomină IgA, pacienții sunt considerați a avea nefropatie cu IgA sau purpură Henoch-Schönlein.

e. Evoluție

- rapidă spre IRC, dar pot să apară și remisiuni spontane.

f. Tratamentul

- se face cu metilprednisolon sub formă de pulse therapy: trei sau patru doze a 200-1000 mg administrat lent în câteva ore, zilnic sau la două zile, urmat de administrare orală, zilnică sau la 2 zile, de prednison 1mg/kg/zi, timp de câteva săptămâni.

GNEC (crescentică) tip III

a. Frecvența

- 50-70% din cazurile de GNRP; pacienții sunt mai vârstnici, de obicei bărbați.

b. Clinic

- febră, scăderea în greutate, afectarea stării generale sunt frecvente; deseori există manifestări sugestive de vasculită (febră, artralgii, dureri abdominale). Coexistența de infiltrate pulmonare și ANCA, în absența anticorpilor

anti-MBG, poate fi suficientă pentru încadrarea bolnavilor în clasa vasculitelor sistemice.

c. Laborator

Sumarul de urină şi funcţia renală sunt asemănătoare tuturor GNEC. În circulaţie nu se găsesc Ac anti-MBG, complexe imune circulante sau crioglobuline. Complementul seric este normal sau crescut. 75-90% din pacienţi prezintă anticorpi ANCA; unii pacienţi prezintă o distribuţie perinucleară a anticorpilor ANCA, ceea ce se asociază cu prezenţa concomitentă de anticorpi antimieloperoxidază (aproximativ 2/3 din pacienţi); circa 1/3 prezintă, concomitent cu distribuţie citoplasmatică difuză a ANCA, anticorpi anti proteinaza-3 (aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi pentru alte manifestări ale granulomatozei Wegener, care se asociază frecvent cu anticorpi antiproteinaza-3); în mod similar, o distribuţie perinucleară a ANCA apare şi în colita ulceroasă, în fibroza chistică, în sindromul Felty, în colangita scleroasă, în hepatitele autoimune.

d. Evoluţie

– prognosticul este mai bun decât la celelalte GNEC, chiar în absenţa tratamentului.

e. Terapia

– se iniţiază când există semne de deteriorare a funcţiei renale.

Datorită suspiciunii unei vasculite în prezenţa anticorpilor ANCA, terapia se face cu combinaţie de glucocorticoizi (metilprednisolon i.v. sub formă de pulse therapy) şi agenţi alchilanţi (ciclofosfamidă i.v.), la care răspund 75-80% din bolnavi; terapia va fi continuată cu prednison oral, în doze mici, asociat cu ciclofosfamida, până la negativarea ANCA. La pacienţii cu proteinurie masivă, adăugarea de inhibitori de enzimă de conversie reduce rata deteriorării renale.

GNEC tip IV

Este o combinaţie între tipul I (anti-MBG) şi tipul III (cu prezenţă ANCA); reprezintă sub 5% din GNEC primare. Distribuţia anticorpilor ANCA este de tip perinuclear, cu prezenţă de anticorpi antimieloperoxidază. Apare mai frecvent la femei vârstnice. Se poate asocia cu hemoragie pulmonară, ca în sindromul Goodpasture. Clinica şi aspectul histologic sunt identice cu cele din GNEC tip I şi tip III. Prognosticul este rezervat, cu evoluţie spre IRC, chiar sub tratament.

GNEC tip V

Se caracterizează prin leziuni pauciimune, ca în tipul III, dar fără detectarea de ANCA sau de anticorpi anti-MBG. Mulţi consideră această entitate ca fiind adevărata GNEC idiopatică. Clinica, evoluţia şi tratamentul sunt cele descrise la tipul III.

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP)

Sinonime: GN subacută; GN extracapilară sau crescentică.

a. Consideraţii nosologice

GNRP este un termen clinic folosit pentru a sugera GN crescentică, extracapilară; uneori nu găsim GN extracapilară crescentică, cu blocarea spaţiului Bowman, ci GN endocapilară proliferativă difuză sau GN necrozantă. Mai mult, există boli care nu lezează primitiv glomerulul, dar dau aspect clinic de evoluţie „rapid progresivă": microangiopatia trombotică, boala renală ateroembolică, necroza tubulară acută, nefrita interstiţială acută; uneori bolnavii cu GN crescentică pot avea o evoluţie prelungită (peste 10 ani) până la IRC. Termenul de GNEC sau GN crescentică derivă din prezenţa crescenturilor; acest termen este folosit de mulţi autori pentru GNRP. Această tendinţă nu pare justificată, deoarece:

- termenul de GNRP este o noţiune clinică desemnând o insuficienţă renală într-un context biologic de atingere glomerulară; un termen clinic nu poate fi sinonim cu unul anatomopatologic;
- cele 2 entităţi nu sunt strict superpozabile, deoarece:
  – o evoluţie rapid progresivă pot avea şi pacienţii cu proliferare endocapilară sau leziuni necrotice;
  – unele afecţiuni nonglomerulare pot avea, de asemenea, o evoluţie rapid progresivă: microangiopatiile trombotice, necroza tubulară acută, boala ateroembolică renală, nefrita tubulointerstiţială acută;
  – un număr redus de pacienţi cu leziuni de tip crescenturi pot avea o evoluţie lentă.

b. Definiţie

GNRP denumeşte un grup de boli inflamatorii glomerulare acute care se caracterizează prin tendinţa dramatică a deteriorării progresive a funcţiei renale (RFG). Sindromul de GNRP se aseamănă cu cel de GNA, exceptând evoluţia rapidă a GNRP către deteriorarea progresivă a RFG, cu oligurie şi IRC în săptămâni-luni. Proteinuria este de obicei modestă, probabil datorită scăderii severe a RFG. De regulă, orice sindrom nefritic acut care nu începe să regreseze în 48 de ore, trebuie considerat malign şi impune PBR.

c. Leziunea histologică principală, dar nu exclusivă, a GNRP este proliferarea extracapilară sub formă de semilune („crescents"). Crescenturile sunt alcătuite din macrofage (monocite) migrate în spaţiul Bowman prin leziuni capilare. Fibrino-

genul trece și el prin aceste leziuni. Activarea monocitelor s-ar datora unui factor procoagulant (exemplu: protrombina) aflat în capsula Bowman și care ar promova polimerizarea fibrinogenului. Fibroblaștii provin din interstițiul periglomerular, pătrunzând în spațiul urinar prin zonele defecte ale capsulei Bowman. Transformarea fibrinogenului în fibrină prin mecanisme trombin și nontrombindependente este elementul esențial al proliferării extracapilare și al transformării monocitelor, cu migrarea fibroblaștilor din interstițiu în spațiul Bowman.

d. Factorii etiologici ai GNRP sunt cei ai GNEC sau ai GN pe care survine acest tip de evoluție, adică a acelor GN care pot supraadăuga crescenturi pe leziunile inițiale.

Boli care pot mima clinic o GNRP: HTA malignă, sclerodermia, boala tromboembolică renală, purpură trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic uremic, nefrita interstițială acută prin hipersensibilizare.

GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ (GSFS)

Definiție

Deși scleroza glomerulară focală poate complica nefroza lipoidă – leziuni de scleroză focală survin și în alte glomerulopatii – ea este o entitate anatomoclinică separată, deoarece:
- debutează cu proteinurie neselectivă;
- evoluează frecvent ca sindrom nefrotic impur: supraadaugă hematurie, HTA, IRC;
- corticorezistența este regula;
- se caracterizează prin absența remisiunii spontane sau terapeutice;
- prezintă uneori aminoacidurie, fosfaturie, piurie sterilă, datorate lezării tubulare.

Patogenia

- este necunoscută. Distribuția nodulară sugerează că GSFS este boală a CIC. Depozitele de plachete și fibrină pe membrana capilară ar explica inițierea sclerozei.

Supraîncărcarea cu proteine hiperosmotice ar produce GSFS; GSFS este consecința și nu cauza proteinuriei. Extensia leziunilor epiteliale, cu necroză localizată și detașare a podocitelor explică GSFS drept manifestare a unui proces reparator ce apare în urma unor leziuni epiteliale. Leziunile de GSFS pe rinichiul unic postnefrectomie, pe rinichiul unic congenital, ar fi rezultatul FG crescute pe nefronii reziduali.

Anatomie patologică

a. MO: scleroza și hialinoza unui număr de glomeruli (forma focală) sau a unor porțiuni din glomerul (forma segmentară). Sunt prezenți glomeruli normali și glomeruli – proporție variabilă – cu GSFS, prin depunere de material hialin inițial în mezangiu, apoi în periferia unor glomeruli, ducând la obliterarea ghemului capilar și la coalescența floccusului capilar de capsula Bowman cu obliterarea spațiului urinar; în final, glomerulul este complet hialinizat și acelular. Materialul hialin produce o leziune insudativă, fiind localizat subendotelial; leziunile încep la 2-3 anse capilare, la un număr variabil de glomeruli. Celulele epiteliale par hipertrofiate, din cauza vacuolelor încărcate cu proteine. Tubii sunt subțiați, cu leziuni atrofice focale (uneori pot „anunța" o GSFS). Celulele endoteliale sunt atrofiate. Nu se evidențiază proliferare epitelială. Capilarele au frecvent aspect atrofiat, cu hipercelularitate și hipertrofie mezangială. Glomerulii indemni pot avea aspectul din GNLM sau alte glomerulopatii pe care survin leziuni de GSFS.

b. ME: obliterarea lumenului capilar se face cu depozite mari de IgM și C3 aderente pe versantul intern al MBG. Coalescența difuză a proceselor podocitare diferențiază GSFS de leziunile sclerozante ce pot surveni în alte afecțiuni: boala Berger, boala Alport, nefropatia drepanocitară, nefroangioscleroza, nefropatiile interstițiale sau oricare alte nefropatii care au produs o distrugere semnificativă de nefroni, și care suprasolicită nefronii restanți. Sinechiile se produc prin dislocarea epitelială rezultată în urma obliterării anselor capilare.

c. IF: IgM, C1q, C3 în distribuție granulară sau/și nodulară și scleroză focală. Numeroși glomeruli sunt nemodificați sau au IgM, C3, fără GSFS.

Clasificare

GSFS poate fi primară sau secundară în boli infecțioase (HIV), administrarea de droguri (AINS, analgetice), reducerea masei renale, HTA, diabet, obezitate, sindrom Alport, sarcoidoză, siclemie, neoplazii, mielom, cicatrizarea postnecrotică (vasculite, LES, nefropatia cu IgA).

Caracteristici clinice și de laborator

Aceeași entitate morfopatologică se poate manifesta ca proteinurie izolată nonnefrotică sau proteinurie însoțită de hematurie și HTA; poate prezenta agregare familială; deși GSFS nu este legată de infecții, simptomele sunt exacerbate de infecții de tract respirator superior; HTA este frecventă în cazurile cu RFG scăzută. Proteinuria este neselectivă, hematuria este frecventă, mai ales dacă leziunile de scleroză se suprapun peste o proliferare mezangială; C3 este normal, IgG poate fi mult scăzută; în 10-30% din cazuri se evi-

denţiază CIC; anomaliile tubulare sunt frecvente: piurie sterilă, glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie.

Evoluţie

În 20-35% din cazuri apare remisiune durabilă fără evoluţie spre IRC; la 10-15% din bolnavi apar remisiuni şi recăderi cu evoluţie tardivă spre IRC. În 50-70% din cazuri există corticorezistenţă şi evoluţie spre IRC. Factorii de prognostic negativ sunt: HTA; sexul masculin; vârsta înaintată; prezenţa retenţiei azotate; proliferare mezangială intensă; fibroză interstiţială.

Tratament

Terapia glomerulosclerozei focale şi segmentare rămâne controversată. Se consideră că pacienţii cu proteinurie subnefrotică nu trebuie trataţi cu corticosteroizi sau imunosupresoare. Pacienţii cu proteinurie de rang nefrotic şi nivel crescut al creatininei serice, având un risc înalt de progresie către insuficienţa renală cronică beneficiază de terapie cu corticosteroizi. Este recomandată o cură prelungită de prednison 1 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi) 3-4 luni, urmată de 0,5 mg/kg/zi alternativ (sau 60 mg/la două zile) timp de 2 luni şi apoi reducerea treptată a dozelor, timp de alte 2 luni. Aproximativ 50% vor prezenta remisiunea primului episod de sindrom nefrotic; rezistenţa la cortizon este definită după 4 luni de tratament ineficient. Ciclofosfamida în doze de 2-2,5 mg/kg/zi, 10-12 săptămâni este utilă în cazurile steroid sensibile, dar cu recăderi frecvente. Nu determină o rată mai mare de remisiuni complete, însă induce remisiuni mai prelungite şi mai stabile. În plus, deşi la subiecţii steroid rezistenţi rata de remisiuni este modestă (11%), majoritatea vor prezenta o reducere semnificativă a proteinuriei, cu reducerea riscului de dezvoltare a IRC. Ciclosporina A – în doză de 4-5 mg/kg/zi poate fi utilă în cazurile steroid – rezistente (remisiuni în 20% din cazuri) sau steroid dependente (remisiuni în 50-60% din cazuri). Aprecierea eficacităţii se va face după 4 luni. Subiecţii cu RFG scazută iniţial sau cu leziuni de fibroză interstiţială prezintă risc crescut de nefrotoxicitate şi o rată de răspuns redusă. IEC şi/sau blocanţii de receptori de angiotensină II pot fi folosiţi pentru scăderea proteinuriei la pacienţii refractari la tratamentul cu corticosteroizi sau imunosupresoare. Plasmafereza sau absorbţia proteinelor sunt indicate în GSFS recurentă după transplant renal. Recurenţa pe grefa renală este de 30-40%.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ (GNM)

Definiţie

Definită histologic prin depozite imune discontinue şi neregulate (dense la microscopul electronic) pe versantul extern (subepitelial) al peretelui capilarelor glomerulare (deci al MBG), în absenţa modificărilor inflamatorii sau proliferative endoteliale sau mezangiale.

Caracteristici

Depozitele alcătuite din IgG şi uneori C3 (sau C5b-9) apar la început neregulate, granulare (ca nişte „măciuci", perpendiculare pe MB care are un aspect dantelat sau spinos) şi apoi confluează, realizând o îngroşare uniformă a MB, a pereţilor capilarelor (vizibile la microscopul optic în colorație argentică). Spre deosebire de glomeruloscleroza focală, în GNM sunt afectaţi toţi glomerulii. De remarcat faptul că în GNM microscopia electronică este indispensabilă, mai ales în cazurile iniţiale (stadiul I), deoarece relevă existenţa depozitelor mici extramembranoase (în absenţa ME, aceste cazuri ar putea fi clasificate ca GNLM).

Etiologie

GNM este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la adult; 85% idiopatice, 15% secundare:

- infecţii: hepatită B; malarie; schistosomiază; filarioză; lepră; sifilis; infecţii streptococice; endocardită; chist hidatic;
- tumori: carcinoame (plămân, colon, sân, cervix, rinichi, rect, ovar, vezică urinară, prostată, laringe, ampula Vater); boala Hodgkin; sarcoame; leucemii; mezoteliom; feocromocitom; melanom; tumora Wilms; adenom hepatocelular; hiperplazie angiolimfatică; schwanom;
- medicamente: aur; penicilamina; captopril; probenecid; trimetadiona; diclofenac; fenoprofen; ketoprofen; sulindac; litiu;
- boli sistemice: LES; artrita reumatoidă; sindrom Sjögren; sclerodermie; dermatomiozita; boala mixta a ţesutului conjunctiv; sarcoidoza; tiroidita autoimună; diabet zaharat; gamopatie monoclonală; arterita temporală; boala polichistică renală a adultului; boala Crohn; deficienţa de a1 antitripsină; boala Weber Christian; ciroza biliară primitivă;
- sarcina;
- transplant renal: formă recurentă; formă de novo.

Patogenia GNM

- este neclară. Asemănarea cu modele experimentale (nefrita Heymann şi boala serului – forma cronică) a sugerat iniţial un mecanism prin depozite de CI pe versantul extern al membranei bazale. Se consideră actualmente că GNM ar fi consecinţa depozitării de anticorpi liberi circulanţi pe un antigen de structură neregulat repartizat (antigen „plantat").

Au fost incriminați o mare varietate de antigeni „nonrenali": antigenele s, e, c ale hepatitei B, ADN (în LES), antigenul carcinoembrionar (în cancer de colon), insulina porcină (în DZ), tiroglobulina (în tiroidita Hashimoto).

Anatomie patologică

a. Aspect macroscopic: inițial nefromegalie congestivă, ulterior rinichi mici, simetrici.

b. MO: îngroșare difuză a peretelui capilar, fără proliferare endo-, epi-, sau mezangială. Existența proliferării – chiar de dimensiuni mici – semnifică un prognostic foarte prost. Spikes-uri argirofile, formate din laminină și tipul IV de colagen, dau un aspect striat caracteristic al laminei densa; în evoluție, peretele capilarului se îngroașă și astupă lumenul capilar; glomerulul are un aspect „rigid". Spikes-urile se măresc pentru a înconjura depozitele. Cu timpul, peretele capilar pare reduplicat, adăugând scleroza glomerulară și focală. Tardiv, nu se poate deosebi de alte GN; se asociază atrofia tubulară.

c. ME:

(1) Stadiul I – MB normală, cu depozite mici, neargirofile, subepiteliale, ce distorsionează podocitele care sunt hipertrofiate și tind să fuzioneze.

(2) Stadiul II – survine după o evoluție de 3-4 ani și constă în depozite mari cu spikes-uri între ele. MB are contur neregulat.

(3) Stadiul III – spikes-urile din material membran-like încercuiesc depozitele mari cu aspect de „dom". Podocitele sunt mult distorsionate.

(4) Stadiul IV – Schweitzer – domuri electronodense multiple, cu perete capilar mult îngroșat prin încorporarea intramembranoasă a depozitelor. Tubii conțin vacuole prin încărcare lipidică și protidică.

d. IF: Ig G în distribuție granulară (nu în mezangiu !); complement și factor Hageman depozitate în pereți. Uneori, depozitele sunt atât de numeroase, încât pot avea o dispoziție pseudolineară. Se pot găsi antigene endogene în formele secundare (ADH, tiroglobulină, antigene tumorale). Prezența Ig G, Ig A, Ig M și a depozitelor mezangiale de Ig și C1q – sugerează LES.

Caracteristici clinice

GNM este o boală a adultului: 80-95% din pacienți au vârsta peste 30 de ani. Debutul este insidios, cu proteinurie nefrotică importantă (uneori > 20 g/l) în peste 80% din cazuri. HTA și retenția azotată survin tardiv, în cursul evoluției bolii; diabetul zaharat, neoplazia sunt mai frecvente (4-11% din cazuri, 1/5 din pacienții peste 60 ani); tromboza de vena renală este frecventă când nivelul complementului seric este normal.

Particularități paraclinice

Excreția urinară de C3 sau a complexului de atac C5b-9 reflectă activitatea bolii. HLA DRW3 este găsit la 75% din pacienți, HLA B8 este de asemenea, frecvent. Prezența factorului reumatoid, a unei crioglobulinemii sau a anticorpilor antinucleari impune cercetarea unei etiologii subiacente (LES, hepatita B, infecții virale, neoplazii).

Evoluție

GNM este lent progresivă, punctată de exacerbări ale proteinuriei și remisiuni.

La copii, prognosticul este excelent, mai puțin de 5% evoluând spre IRC la 5 ani, iar supraviețuirea la 10 ani este de 90%. La adulți, remisiunea spontană se produce la 25-30% din pacienți, alți 25-30% evoluând stabil spre o remisiune parțială cu proteinurie nonnefrotică.

Proteinuria persistentă la valori peste 4 g/l mai mult de 8 luni este predictivă pentru evoluția spre IRC; pacienții care vor evolua în 10 ani spre IRC vor prezenta reducerea RFG în primii 2-3 ani. Alți factori de prognostic negativ sunt: sexul masculin; vârsta înaintată la debut; proteinuria severă de peste 10 g/l; HTA greu controlabilă; hipercolesterolemia severă; retenția azotată la debut; atrofia tubulară și fibroza interstițială; haplotipul DR3-B18-BfF1. Apariția IR la câteva luni de la debut sugerează o complicație: nefrita interstițială (AINS, diuretice, antibiotice), hipovolemie, tromboza de venă renală, GN crescentică.

Categoriile de risc evolutiv

1. risc evolutiv scăzut – creatinina/clearance-ul creatinină normal și proteinurie, 3,5 g/zi;

2. risc evolutiv mediu – creatinina/clearence-ul creatininei la limita superioară a normalului și proteinurie persistentă >3,5 g/zi, cu o durată de peste 6 luni;

3. risc evolutiv înalt – creatinină cu valori crescute și proteinurie >6 g/zi.

Tratament

Tratamentul pacienților cu risc evolutiv scăzut

Controlul tensiunii arteriale și reducerea excreiei proteice se face prin administrarea de IEC. Acești pacienți nu necesită terapie cu glucocorticoizi sau imunosupresoare; vor fi monitorizați permanent pentru a nu trece într-o clasă cu risc evolutiv ridicat.

Tratamentul pacienților cu risc evolutiv mediu

Administrarea de corticosteroizi s-a dovedit a fi ineficientă în lipsa asocierii acestora cu imunosupresoare. Remisiunea completă sau parțială a proteinuriei și scăderea progresiei către IRC s-a obținut prin administrarea, pe o durată de 6 luni,

a glucocorticoizilor în asociere cu clorambucilul. Tratamentul se face cu metilprednisolon pulse-terapie 1 g/zi trei zile consecutiv, la începutul primei luni, luna a treia și a cincea, urmat de 0,4 mg/kg corp metilprednisolon pe 27 de zile, alternând în luna a doua, a patra și a șasea cu clorambucil 0,2 mg/kg corp/zi sau ciclofosfamidă- 2 mg/kg corp/zi.

Tratamentul pacienților cu risc evolutiv înalt

Tratamentul acestor pacienți este controversat, rezultatul pe termen lung asupra reducerii progresiei către IEC fiind nesatisfăcătoare, indiferent de schemele de tratament folosite. În plus, efectele adverse ale imunosupresoarelor impun, de cele mai multe ori, întreruperea administrării acestora.

Inițierea terapiei la valori ale creatininei sub 1,7 mg/dl ar avea efectul cel mai favorabil, dar aceste protocoale terapeutice agresive pot fi eficiente și la pacienți cu funcție renală afectată și proteinurie masivă. Recidiva pe rinichiul transplantat apare în 10% din cazuri.

GLOMERULONEFRITELE CRONICE

Definiție

Expresia persistenței și/sau progresiei procesului patologic inițial preexistent.

Evoluție clinică

Se descriu 4 forme:
- forma vasculară – cu HTA, de regulă și cu hematurie, fără edem (cu excepția episoadelor oligoanurice care traduc acutizări ale GNC). Frecvent, cauza este GN membranoproliferativă;
- forma edematoasă – cu SN, în care proteinuria este pe prim plan; hematuria lipsește;
- forma mixtă – evoluează cu HTA și cu edeme; tabloul clinic și modificările biologice sunt similare cu ceea ce este numit SN impur;
- forma rapid progresivă – evoluează ca o GNDA oligoanurică cu IRC rapid instalată și exitus (în absența mijloacelor de epurare extrarenală) în 6 luni-2 ani.

Caracteristici
- proteinurie anormală, frecvent de rang nonnefrotic (mai mic de 3,5 g/1,73 m^2/zi), sediment urinar anormal, HTA și RFG scăzută.

Evoluție
- în ani sau decade. În final, duce la rinichi mici, granulari și IRC. Evoluția spre IRC este determinată de continuarea procesului inițial care a declanșat boala; la pierderea gradată a masei de nefroni funcționali pot contribui o serie de factori, cum ar fi: HTA, scleroza microvasculară secundară modificărilor hemodinamice intrarenale, hiperfiltrarea adaptativă la nivelul nefronilor reziduali mai puțin afectați, dieta, tulburările hormonale din IRC.

Leziunile renale
- proliferative (incluzând GN mezangiale, endo- și/sau extracapilare, GN focale și segmentare), sclerozante și membranoase. Astfel de leziuni se găsesc la majoritatea pacienților cu GNC; la restul, leziunile nu sunt ușor de încadrat morfologic și sunt adesea descrise ca GNC „nespecifice".

Diagnostic

Depistarea unei GNC se face de obicei prin una din următoarele posibilități: descoperirea incidentală a hematuriei și/sau a proteinuriei în sumarul de urină; descoperirea unei perturbări a funcției renale (de regulă, creșterea retenției azotate); hematurie recurentă; după o afecțiune virală sau bacteriană care produce exacerbarea unei GNC nemanifeste („probă de efort" infecțioasă); prezența HTA și a eventualelor sale complicații; prezența edemelor; sindrom anemic simptomatic.

Hematuria persistentă este de origine glomerulară, dacă se însoțește de proteinurie mare, cilindri eritrocitari, cilindri granuloși, hematii dismorfice.

Hematuria izolată – termen folosit în absența proteinuriei asociate. Cauze: LES, purpura Henoch-Schönlein, sindrom Alport, boala Fabry, drepanocitoză, hipercalcemie idiopatică.

Hematurie + HTA = glomerulopatie cu IgA.

Hematurie + dureri lombare bilaterale = glomerulopatie cu IgA.

Hematurie + proteinurie = glomerulopatie.

Bolile sistemice care evoluează cu hematurie produc o așa numită glomerulonefrită focală. Prezența humps-urilor indică o GNA recentă. Hematuria ca unic semn într-o GN are prognostic bun, cu excepția nefropatiei cu IgA. Hematuria asociată cu proteinuria peste 1g are prognostic rezervat. Descoperirea întâmplătoare a unei proteinurii nonnefrotice poate fi un semn de boală glomerulară, vasculară sau interstițială: DZ, amiloidoză, scleroza focală, nefropatia membranoasă, nefroscleroza hipertensivă sau nefrite tubulointerstițiale. Evidențierea unei paraproteine anormale în urină sugerează mielom multiplu sau boala lanțurilor ușoare. Determinarea caracteristicilor biochimice, antigenice și electroforetice ale proteinelor excretate poate oferi indicii asupra diagnosticului; compararea ratei de excreție a beta 2 microglobulinei și a albuminei ajută la diferențierea proteinuriei glomerulare de cea tubulointerstițială. Unii pacienți secretă cantități anormale de proteine numai în ortostatism (protei-

nurie ortosatică); acești pacienți nu au leziuni glomerulare subiacente importante. Pe de altă parte, proteinuria constantă indică o afectare structurală a nefronilor. În stadiile mai avansate, diferențierea GNC de alte cauze ce produc IRC poate fi dificilă; totuși, prezența rinichilor mici, contractați simetric, a proteinuriei moderate sau severe, a sedimentului urinar anormal și a unui sistem pielocaliceal normal sugerează GNC. Dacă nu este contraindicată, PBR este utilă pentru a defini leziunile renale și a stabili prognosticul bolii, dar nu are valoare pentru tratament. Acutizarea unei glomerulopatii cronice este sugerată de declinul funcției renale, de accentuarea proteinuriei și a anormalităților din sumarul de urină; după tratament se poate reveni la starea funcțională anterioară sau se produce trecerea în alt stadiu al IRC.

Acutizarea unei GNC se produce intrainfecțios, fără prezența intervalului liber, ca în GNDA. Tratamentul este simptomatic, vizând profilaxia insuficienței renale. Apariția insuficienței renale reclamă tratament conservator sau de supleere a funcției renale.

GLOMERULONEFRITE MEDIATE DE ANTICORPI ANTI-MEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ

Debutul este adesea brutal, fără prodroame. Afectarea renală este prezentă încă de la debut. Mialgiile și simptomele gastrointestinale sunt comune. Hematuria, oliguria sunt frecvente; HTA și sindromul nefrotic apar însă rar. Lipsa prodroamelor pulmonare explică faptul că perioada medie de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului este mai scurtă decât în sindromul Goodpasture (2-3 săptămâni); de asemenea, progresia către insuficiență renală este mult mai rapidă (în medie 3 luni).

Histologic, se caracterizează prin excrescențe glomerulare, depozite lineare de IgG în toți glomerulii și prezența de Ac antiMBG.

Diagnosticul pozitiv necesită demonstrarea prezenței de Ac antiMBG în ser și la biopsia renală, deși anticorpii circulanți sunt mai rar evidențiați decât în sindromul Goodpasture; 30% din bolnavi au test pozitiv pentru ANCA și pot prezenta manifestări de vasculită sistemică; complementul seric, ASLO sunt normale, CIC sunt absente.

SINDROMUL GOODPASTURE

Definiție

Boală sistemică caracterizată prin atingere pulmonară manifestată de obicei prin hemoptizii, urmate, în mod obișnuit, de anemie feriprivă și atingere glomerulară indusă de Ac antiMBG, cu evoluție relativ rapidă către insuficiență renală cronică. Etiologia este necunoscută. Patogenia este autoimună.

Clinic

Apare la vârste tinere (peste 6 ani, sub 30 ani, media fiind 20-30 ani), fiind de 6-8 ori mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin. Predomină la rasa albă.

Debutul este brusc cu simptome respiratorii (hemoptizie, tuse, dispnee cu tahipnee) care le preced pe cele renale cu câteva săptămâni, uneori ani de zile. Examenul obiectiv evidențiază raluri crepitante. Afectarea respiratorie poate varia de la infiltrate pulmonare asimptomatice, decelate radiologic, la hemoragii moderate până la hemoragii fudroaiante. Hemoptizia este simptomul inițial în peste 70% din cazuri; dispneea se poate asocia. Precoce, infiltratele pulmonare au aspect flu, localizate hilar și bazal, frecvent bilaterale. În 50% din cazuri, debutul simptomelor pulmonare poate fi precedat de infecții respiratorii cu virus gripal A2. Prezența hemoptiziei este înalt corelată cu o expunere concomitentă la iritanți pulmonari (hidrocarburi volatile, fumat). Gradul sângerării intrapulmonare poate varia de la un proces clinic silențios, detectat doar prin examene de laborator (PO_2 arterial, capacitatea de difuziune a CO_2, radiografie pulmonară), până la hemoragii pulmonare fulminante (asociate cu hipoxie profundă și tablou clinic asemănător cu sindromul de detresă respiratorie a adultului). Simptomele renale îmbracă tabloul clinic al unei insuficiențe renale cronice rapid progresive. HTA este prezentă în 20% din cazuri. Asociat apar manifestări generale, de tipul: infecții de căi respiratorii superioare, manifestări articulare, manifestări neurologice (în cadrul vasculitei); febra este absentă în lipsa complicațiilor infecțioase; paloare, ca urmare a anemiei feriprive (prin pierdere de sânge intrapulmonar și prin sechestrarea eritrocitelor sub formă de hemosiderină la nivelul macrofagelor alveolare).

Paraclinic

a. Probe biologice: VSH crescută; anemie hipocromă, microcitară; sideremie scăzută; uree, creatinină, acid uric serice crescute; probe imune: complement, ASLO normale; Ac antinucleari, crioglobuline absente; Ag HLA DRW2 este prezent în 85-90% din cazuri (coexistența cu Ag HLA B7 conferă prognostic prost legat de prezența de crescenturi glomerulare). Prezența autoAc anti-MBG tip IgG (rar IgA) detectați prin imunofluorescență indirectă (pozitivă în peste 90% din cazuri) și prin reacția ELISA (mai sensibilă), este

patognomonică pentru diagnostic. Nivelul Ac anti-MBG circulanţi nu se corelează cu amploarea afectării renale sau pulmonare.

b. Examen morfologic

(1) Renal: aspect de GNRP tip I cu Ac anti-MBG (reacţie de hipersensibilitate de tipul II).

Macroscopic: rinichi de volum normal, palizi, de consistenţă crescută, suprafaţă neregulată; pe secţiune, corticala este palidă şi îngroşată.

Microscopie optică: necroză focală şi segmentară (cea mai precoce leziune) cu depozite de fibrină în capilare; proliferare focală şi segmentară cu sau fără zone de necroză în cazurile mai puţin severe; proliferare endocapilară minimă sau absentă; proliferare epitelială cu formare de semilune, afectând 80-100% din glomeruli (numărul lor se corelează cu severitatea atingerii renale); evoluează în timp către fibroză; infiltrare glomerulară cu PMN circulante; celule gigante multinucleate în glomeruli şi în interstiţiul renal; în cazul coexistenţei Ac anti MBT lezarea tubulointerstiţială poate predomina; în 30% din cazuri, vasele renale au modificări de vasculită, mai ales la bolnavii cu Ac anticitoplasmă neutrofilă (GNRP tip IV cu Ac antiMBG şi ANCA pozitivi).

Imunofluorescenţă: depozite lineare de IgG de-a lungul MBG; în 70% din cazuri depozitele au şi C3 (pattern linear); în 70% din cazuri există depozite lineare concomitent şi la nivelul MBT.

Microscopie electronică: absenţa depozitelor granulare de complexe imune; discontinuităţi în MBG cu aspect de „găuri".

(2) Pulmonar – aspect de alveolită hemoragică.

Macroscopic: plămâni măriţi în volum, de culoare roşu închis.

Microscopie optică: hemoragie intraalveolară; ruperea septurilor alveolare; macrofage cu hemosiderină; proces de scleroză colagenică şi reticulinică; se pot adăuga procese de vasculită.

Imunofluorescenţă: depozite lineare de IgG la nivelul membranei bazale alveolare. Lezarea acestei membrane se produce printr-un mecanism similar celui renal, dar pentru ca Ac antiMBG să aibă acces la MB alveolară este necesară o injurie preliminară (hidrocarburi volatile, fumat).

c. Examenul sputei şi al sucului gastric
- evidenţiază macrofage cu hemosiderină.

d. Examenul urinei
- iniţial: hematurie microscopică + proteinurie neselectivă de rang subnefrotic + cilindri hematici.
- ulterior, se adaugă semne de deteriorare rapidă a funcţiei renale (modificări de clearance, scăderea capacităţii de concentrare tubulară).

e. Examenul radiologic pulmonar
- infiltrate pulmonare cu aspect difuz, flu, hilio-bazal, bilateral.

f. Scintigrafia pulmonară cu Fe59 relevă sechestrarea Fe la nivel pulmonar.

g. Explorarea funcţională pulmonară arată, în prezenţa infiltratelor mari, scăderea volumelor respiratorii; capacitatea de difuziune a CO_2 este în creştere, datorită creşterii preluării CO_2, cu întârzierea eliberării acestuia de către sângele intraalveolar.

Tratamentul sindromului Goodpasture

Simptomatic
- măsuri igieno-dietetice: raţie proteică scăzută, evitarea expunerii la factori iritativi;
- transfuzii de masă eritrocitară în anemiile severe.

Patogenic
- posibilităţi: glucocorticoizi, imunosupresoare, plasmafereză, mijloace de epurare extrarenală, transplant renal;
- principii:

a. Glucocorticoizii administraţi singuri (inclusiv puls-terapia) nu au demonstrat beneficii asupra funcţiei renale, dar în doze mari sunt eficace asupra leziunilor pulmonare (puls-terapia cu metilprednisolon i.v., având efecte spectaculoase asupra hemoragiei pulmonare).

b. Combinarea plasmaferezei cu steroizi şi imunosupresoare poate duce la stabilizarea şi îmbunătăţirea funcţiei renale.

c. Plasmafereza reprezintă terapia de elecţie pentru GN din sindromul Goodpasture; are efecte benefice şi asupra leziunilor pulmonare; scade nivelul Ac antiMBG circulanţi; dezavantaj – cost ridicat; complicaţii posibile: infecţii oportuniste, hemoragii pulmonare (secundare depleţiei de factori de coagulare). Dacă sângerarea pulmonară este ameninţătoare de viaţă se pot face schimburi de 3-4 litri (preferabil plasmă proaspătă) o dată pe zi sau alternativ, la 2 zile; schimburile se continuă până nu se mai detectează Ac antiMBG în circulaţie (câteva săptămâni). Concomitent, se poate administra prednison 1 mg/kg/zi, asociat cu ciclofosfamidă 2-3 mg/kg/zi sau azathioprină 1-2 mg/kg/zi (pentru a inhiba producţia ulterioară de Ac) cu oprirea imunosupresoarelor peste 8 săptămâni. Rezultatele terapiei sunt cu atât mai evidente cu cât aceasta este instituită precoce (preferabil înainte de apariţia oliguriei, a retenţiei azotate – creatinină sanguină peste 8 mg/dl – şi a crescenturilor în mai mult de 60% din glomeruli). Bolnavii care au, concomitent, Ac antiMBG şi ANCA

sunt refractari la tratament. Recăderile nu se asociază cu modificări ale nivelului de Ac circulanţi; recăderile spontane la cei trataţi eficient prin plasmafereze repetate sunt rare. Monitorizarea nivelului de Ac antiMBG este necesară în stabilirea frecvenţei şedinţelor de plasmafereză, deoarece scopul ei este de a scădea acest nivel cât mai repede posibil până la nedetectabil, cu menţinere prin plasmafereze intermitente sau prin terapie cu imunosupresoare.

d. Bolnavii care nu au răspuns la tratament sau la care acesta s-a instituit prea târziu şi sunt menţinuţi în viaţă prin hemodializă sunt adesea candidaţi la transplant renal; la aceştia, trebuie urmărit nivelul Ac circulanţi pentru a surprinde momentul optim al efectuării intervenţiei (transplantul renal trebuie efectuat la un nivel nedetectabil de Ac circulanţi).

e. Nefrectomia bilaterală, ca primă etapă în pregătirea transplantului renal, ar trebui rezervată:
- bolnavilor cu sindrom Goodpasture şi biopsii revelatoare pentru natura ireversibilă a bolii;
- bolnavilor ale căror hemoragii pulmonare nu au răspuns la puls-terapia steroidă asociată plasmaferezei intense şi imunosupresoarelor.

Recurenţa pe grefa renală apare la 30% din bolnavi.

GLOMERULOPATIA IMUNOTACTOIDĂ

Definiţie

Reprezintă o entitate clinicobiologică recunoscută doar de circa 10 ani; face parte din GN primare. Sinonime: GN fibrilară, glomerulopatia fibrilară nonamiloidotică, glomerulopatia amiloid-like.

Caracteristici

- depozite ultrastructurale compuse din IgG şi C şi negative pentru coloraţia pentru amiloid cu roşu de Congo. Diferite boli sistemice se pot asocia cu asemenea depozite: amiloidoza, crioglobulinemia, paraproteinemiile, LES. Împreună cu glomerulopatia imunotactoidă, aceste entităţi formează grupul glomerulopatiilor fibrilare. Este necesar în practică de a diferenţia glomerulopatia imunotactoidă de celelalte GN fibrilare, întrucât primele au terapie specifică şi prognostic diferit de al glomerulopatiei imunotactoide.

Depozitele fibrilare sunt dispuse la nivelul mezangiului. Clinic, nu se distinge prin nimic particular faţă de celelalte glomerulopatii primare. Trăsătura principală este proteinuria între 0,3-20 g/24 ore (sindromul nefrotic este prezent la 61% din pacienţi). Boala apare mai frecvent la bărbaţi, la o vârstă medie de 44 ani. Evoluează spre IRC, în peste jumătate din cazuri. Elemente de prognostic rezervat: sexul masculin, HTA, proteinuria de rang nefrotic.

Patogenie

Termenul de imunotactoid a fost ales pentru a desemna orientarea organizată a depozitelor şi compoziţia lor imunoglobulinică; în mod fiziologic, Ig normale intacte nu cristalizează; în glomerulopatia imunotactoidă, capacitatea de a forma structuri microtubulare (tactoizi) sugerează că depozitele sunt compuse dintr-o substructură uniformă cu puternică atracţie intermoleculară; formarea depozitelor imunotactoide este rezultatul unor complexe imune care au o structură uniformă sau producţie anormală monoclonală de Ig cu structură anormală; acestea pot fi produse în cantităţi mici care scapă detecţiei serologice obişnuite; datorită presiunii de ultrafiltrare, aceste Ig se depozitează în glomerul de-a lungul suprafeţei de filtrare; formarea microtubulilor este similară cu tactoizii formaţi de HbS; în ultimă instanţă, proteinele globulare cristaloide formează inele ce interacţionează cu complementul şi permit structurii să se dezvolte unidirecţional.

Tratament

Nu există experienţă privind terapia medicamentoasă; în stadiul uremic: dializă, transplant; ca şi alte GN primare, poate recidiva la nivelul grefei.

BOALA MEMBRANEI BAZALE SUBŢIRI

Caracteristici

- nefrită ereditară ce asociază: hematurie benignă familială + subţiere marcată şi difuză a MBG. Boala trebuie diferenţiată de sindromul Alport, deşi unii autori consideră BMBS o formă frustă a sindromului Alport. MBG normală a adultului are o grosime de 310-380 nm, uşor mai mare la bărbaţi; creşte odată cu vârsta. BMBS se caracterizează prin scăderea grosimii MBG sub 264 nm.

Histologie

a. MO – grade variate de proliferare celulară mezangială, creşterea matricei mezangiale; fibroză interstiţială difuză.

b. IF – trăsătura care distinge BMBS de sindromul Alport este legarea antigenului Goodpasture.

c. ME – trăsătură definitorie: subţierea MBG. Nu apar rupturi ale acestei membrane foarte subţiri, cum se întâmplă în sindromul Alport. Creşterea

matricei mezangiale este determinată de faldurile membranei bazale în regiunile mezangiale.

Clinic

- de obicei, hematurie microscopică asimptomatică descoperită întâmplător; o hematurie macroscopică trebuie să atragă atenția asupra altei afecțiuni, de obicei nefropatie IgA. Proteinuria este ușoară sau absentă. TA este normală, funcția renală este normală. Evoluția este benignă, afectarea funcției renale apărând foarte rar; s-au evidențiat cazuri cu evoluție spre sindrom Alport.

Sumarul de urină

Numărul de eritrocite în urină este între 100.000 și 1,5 milioane/ml. Asemenea niveluri în nefropatia cu IgA se însoțesc de modificări severe, crescentice și evoluție rapidă spre IRC; în BMBS, chiar la niveluri mari ale hematuriei, leziunile la MO sunt mici. În plus, spre deosebire de toate afecțiunile glomerulare, cantitatea de cilindri hematici este invers proporțională cu intensitatea hematuriei. O altă diferență față de nefropatia IgA este și faptul că în BMBS hematuria persistă mulți ani, fără ca funcția renală să se deterioreze.

La gravidele cu BMBS, hematuria scade în ultimele luni, datorită scăderii presiunii intraglomerulare în timpul sarcinii. O altă diferență între BMBS și nefropatia IgA este cantitatea de factor 4 plachetar, care este crescută în nefropatia IgA și absentă în BMBS.

SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC (SHU)

Anemie hemolitică (cu eritrocite fragmentate) + trombocitopenie + IRA.

Diferențierea SHU-PTT (purpura trombotică trombocitopenică) este dificilă.

Clinic – ambele au: anemie hemolitică microangiopatică, insuficiență renală, trombocitopenie. În PTT se adaugă febră și atingere neurologică. Forma nonendemică a SHU se poate însoți de afectare neurologică, ce nu apare însă în forma endemică.

Patogenie – în ambele afecțiuni există ocluzie trombotică a microvascularizației, îngroșarea endoteliului, necroză neinflamatorie și îngroșarea pereților vasculari. În SHU predomină afectare glomerulară, în PTT predomină afectare arterială, dar nici aceasta nu este o regulă, existând excepții. Atât mecanismul patogenic, cât și tratamentul (plasmă proaspătă, plasmafereză, exsanguinotransfuzie) sunt identice pentru ambele afecțiuni.

Clasificarea SHU-PTT

a. SHU tipic infantil: prodrom diareic, debut acut; epidemii de vară în zone endemice; are prognostic bun; predomină afectarea glomerulară cu microangiopatie trombotică; agent etiologic posibil infecțios (verotoxina); tratament suportiv (dializă, transfuzii de sânge).

b. SHU asociat neuraminidazei: apare la copii sau adulți fără prodrom, în infecții cu pneumococi, cu clostridium sau cu alte microorganisme producătoare de neuraminidază; prognostic rezervat; predomină microtromboza vasculară; etiologie: organisme producătoare de neuraminidază; tratament suportiv.

c. SHU asociat cu Shigella: afectează copiii – diaree severă, fără perioadă de latență; afectare glomerulară, necroză corticală; fiziopatologie necunoscută: endotoxine(?), toxina shiga(?), complexe imune(?); tratament suportiv.

d. SHU asociat cu deficiență de prostaciclină: fără prodrom sau cu infecție de căi respiratorii superioare; predomină afectarea vasculară; factori implicați: inhibarea producției de prostaciclină, absența de factori stimulatori ai prostaciclinei, degradare rapidă a acesteia, agregare intravasculară a trombocitelor; tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

e. SHU cu factori de agregare plachetară prezenți: copii mari, adulți, prodrom gripal, poate avea agregare familială, pot apărea recurențe; prognostic rezervat; afectare predominant vasculară; factori implicați: factori de agregare plachetară prezenți în plasmă, complexe imune ce stimulează agregarea plachetară, absența inhibitorilor agregării plachetare, multimeri anormali de factor VIII; tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

f. SHU sporadic cu toxine endoteliale: sunt afectați adulții: prognostic rezervat; patogenie necunoscută; anticorpi antiendoteliali implicați, toxine endoteliale; tratament: plasmafereză.

g. SHU sporadic hipocomplementemic + factor nefritic C3 prezent: apare la copii/ adulți, fără prodrom, agregare familială, pot surveni recurențe; anatomopatologic: afectare endotelială severă, depozite de C3; patogenie necunoscută; tratament nespecific, plasmafereză(?).

h. PTT (suprapusă peste SHU sporadic): apare la toate vârstele, debut lent, cu sau fără prodrom gripal, febră, semne neurologice, prognostic prost; afectare predominant vasculară; mecanisme: deficit de prostaglandine, factori de agregare plachetară, anticorpi antiendoteliali; tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

Epidemiologie

SHU este cea mai frecventă cauză de IRA la preșcolari și școlari. Este endemic în Argentina,

nordul Africii, în unele regiuni din SUA. Are frecvenţa maximă la copii sub 5 ani; este mai frecvent la sexul feminin şi la rasa albă. Afectează rar adulţii, fiind mai frecventă la femei, în special gravide şi femei tratate cu anticoncepţionale orale sau în asociere cu boli renale preexistente sau neoplazii.

Etiologie

a. Infecţioasă (în forma tipică a SHU):

- virală: Coxsackie, ECHO, adenovirusuri.
- bacteriană:
  - în formele diareice ale SHU – E. Coli, tulpinile producătoare de Verotoxin (Shiga-toxin), Shigella dysenteriae, Salmonella typhi, Yersinia, Campylobacter;
  - în formele nondiareice: Streptococcus pneumoniae, producător de neuraminidază.

Între SHU ce complică shigeloza şi SHU idiopatic există diferenţe importante, clinice şi paraclinice.

b. Noninfecţioasă: contraceptive orale ce conţin estrogeni; mytomicina C; ciclosporina A; iradiere.

Cauzele noninfecţioase ale SHU sunt frecvente la adulţi, iar tabloul clinic poate fi incomplet sau atipic.

c. SHU familiale

Prezintă frecvenţă crescută; se pot diferenţia 4 tipuri:

(1) Tipul A: debutul SHU survine la mai mulţi membri ai unei familii la interval de câteva zile-săptămâni unul de altul; apare, de obicei, în zonele cu endemie de SHU; debutul este cu prodrom diareic; prognostic bun; etiologia pare a fi infecţioasă.

(2) Tipul B: sunt afectaţi mai mulţi membri ai unei familii la interval de 1 an (uneori, până la 10 ani unul de altul); apare în zone nonendemice; nu există prodrom diareic; recurenţe frecvente, mortalitate mare; predispoziţie genetică transmisa autosomal recesiv.

(3) Tipul C: transmitere autosomal dominantă; afectează în special adolescenţi şi adulţi, cu frecvenţă egală pe sexe; prognostic foarte rezervat (90% mor, 10% evoluează către IRC); se asociază cu hipocomplementemie şi deficit al unui factor plasmatic ce stimulează activitatea prostaciclinei vasculare.

(4) Tipul D: apare la gemeni, debutând la interval de câteva zile unul de altul; nu poate fi încadrat în celelalte tipuri, nu se ştie dacă este dobândit sau congenital.

SHU poate amplifica diverse afecţiuni glomerulare: SN congenital; GN membranoasă idiopatică; GN mezangiocapilară; SN corticodependent; SN din glomeruloscleroza focală şi segmentară; purpura Henoch-Schönlein.

Patogenia SHU

a. Caracteristicile histologice comune ale SHU şi PTT

- depozite de fibrină cu sau fără ocluzia trombotică a microvascularizaţiei; îngroşarea celulelor endoteliale; necroză neinflamatorie a peretelui vascular.

Complexul sânge-endoteliu este reglat de o serie de factori care previn activarea cascadei coagulării sau lezarea celulelor sanguine în timpul trecerii lor prin microcirculaţie. SHU poate fi considerat expresia insuficienţei sau a dereglării acestor factori reglatori, ducând în final la tromboză şi ocluzia microcirculaţiei.

b. Procesul poate fi iniţiat prin unul din următoarele mecanisme:

- activarea coagulării;
- activarea plachetară;
- lezare endotelială;
- lezare primară a eritrocitelor.

(1) Activarea coagulării

Prezenţa de fibrină şi trombocite în microtrombuşi este secundară activării plachetare. Testele de coagulare sunt normale sau uşor modificate, turnoverul fibrinogenului şi plasminogenului este normal, produşii de degradare ai fibrinei sunt crescuţi în ser. Dovada lezării endoteliale (ca mecanism primar) este creşterea acută a antigenelor factorului von Willebrand în ser. Lezarea alterează sinteza factorului von Willebrand.

(2) Lezarea endotelială

Celulele endoteliale sunt edemaţiate, separate de membrana bazală; alături de proliferare endotelială, aceste modificări arată o activitate metabolică crescută. Activitatea fibrinolitică lipseşte în vasele sanguine lezate, ceea ce sugerează că defectul este secundar lezării locale a endoteliului. Factorii care iniţiază leziunea endoteliului pot fi mecanici, imunologici, infecţioşi, chimici sau toxici. Microorganismele pot leza endoteliul fie direct, fie prin intermediul toxinelor (verotoxina unor tulpini de E.Coli, neuroaminidaza produsă de streptococcus pneumoniale), fie prin activarea complementului (în aceste cazuri C3 este scăzut), fie prin activarea neutrofilelor.

O importanţă deosebită în patogeneza SHU o are interacţiunea dintre endoteliul vascular şi trombocite. La nivelul vaselor sanguine, celulele endoteliale sunt aşezate într-un strat care asigură o suprafaţă nontrombogenică. Această proprietate se datorează prezenţei glicozaminoglicanilor anionici şi a acidului sialic la suprafaţa luminală, precum

și alfa-2-globulinei și activatorului plasminogenului. La acest nivel se produc și factorul von Willebrand, angiotensina, enzima de conversie a angiotensinei. Substanțele vasoactive ($PGF_2\alpha$, serotonina, nucleotide adenozinice, histamina) sunt inactivate de celulele endoteliale, iar prostaciclina (PGI_2) este produsă și eliberată la acest nivel. PGI_2 este vasodilatatoare și inhibitoare a agregării plachetare. În trombocite, acidul arahidonic este metabolizat în tromboxan A_2 de către tromboxan-sintetază; el este vasoconstrictor și stimulează agregarea plachetară. În patogeneza SHU pare a fi implicat un dezechilibru între aceste 2 sisteme. La acești bolnavi există o deficiență de PGI_2 care poate fi secundară: lipsei de factori stimulatori; inhibării producției de PGI_2; degradării excesive a PGI_2; scăderii producției de PGI_2.

(3) Activarea plachetară

Există o serie de mecanisme care ar putea explica trombocitopenia din SHU: factori stimulatori ai agregării plachetare; eliberarea de factori trombin-like; complexe imune; deficit de factori inhibitori ai agregării plachetare. Trombocitele activate secretă beta-tromboglobulină și factor 4 plachetar; creșterea nivelului seric al acestor proteine specifice în timpul fazei acute participă, în parte, la scăderea RFG. Trombocitele activate sunt depleționate de nucleotide și de serotonină, iar răspunsul lor agregant este alterat; nu răspund la adrenalină și la acid arahidonic, răspund slab la ADP și la colagen.

(4) Leucocitoza

Este adesea prezentă la pacienții cu SHU postdiareic; în formele atipice ale SHU, leucocitele sunt normale. La nivel glomerular, în SHU s-a evidențiat prezența de leucocite. Leucocitele în SHU au funcție alterată. După lezarea endotelială acestea aderă, alături de trombocite, la peretele vascular. Leucocitele fixate de celulele endoteliale eliberează elastază, care inhibă producția trombin-indusă de prostaciclină și mediază desprinderea celulelor endoteliale de MB prin degradarea fibronectinei.

(5) Anemia hemolitică

Anemia hemolitică din SHU se datorează, în parte, fragmentării eritrocitelor la trecerea prin vasele mici obstruate parțial de fibrină sau de trombocite – așa-numita anemie hemolitică microangiopatică. Anemia nu poate fi însă explicată numai de hemoliza microangiopatică: se adaugă intervenția lipidelor peroxidate, deficitul seric de alfatocoferol; scăderea dismutazei eritrocitare.

Clinica SHU

Tabloul clinic tipic: SHU endemic, postdiareic. Forma sporadică nondiareică are câteva caractere distincte de prima formă.

a. Faza prodromală

Perioada de stare poate fi precedată cu zile-săptămâni de diaree, frecvent sanguinolentă, însoțită de vărsături, crampe abdominale, greață, febră, faringită, coriză. Faza prodromală nu este foarte severă și adesea bolnavii nu sunt spitalizați. De obicei, între diareea prodromală și faza de stare (de debut al SHU) există o perioadă de latență de câteva zile. În SHU sporadic, prodromul este de tip gripal sau lipsește.

b. Faza de stare (faza acută a SHU)

Debutează brusc; copilul prezintă paloare, iritabilitate, neliniște psihomotorie, deshidratare. Diureza se reduce (poate fi mascată la sugari de scaune apoase). Mai frecvent decât deshidratarea (dacă vărsăturile și diareea nu sunt severe) apar semne de hiperhidratare cu edeme, HTA, insuficiență cardiacă.

(1) Anemia

Este trăsătura principală a tabloului clinic; se datorează hemolizei, cu scăderea rapidă a Hb la 4-5 g/dl în câteva ore; în primele 2 săptămâni de boală, apar episoade repetate de hemoliză; diagnostic pozitiv prin evidențierea eritrocitelor fragmentate (schizocite); severitatea anemiei nu se corelează cu gradul afectării renale.

(2) IRA și HTA

IRA se dezvoltă simultan cu debutul anemiei. De obicei, există anurie. Rar apare hematurie macroscopică. Oliguria și anuria pot persista până la 6-8 săptămâni (medie 10-12 zile). Odată reluată diureza, se poate renunța la dializă. Complicațiile IRA (hiperkalemia, acidoza metabolică, hiperhidratarea, HTA, EPA) se dezvoltă rapid, datorită asocierii dintre hemoliză și catabolism.

HTA apare la o treime din bolnavi; fie se poate datora hiperhidratării, fie este renin mediată. Este un factor agravant al evoluției; crește hemoliza și se poate complica cu encefalopatie, IVS. La pacienții cu SHU nondiareică, IRA se instalează treptat, HTA este severă și evoluția este rapid progresivă către pierderea funcției renale.

(3) Trombocitopenia și sângerările

Trombocitele sunt scăzute în faza de stare; scăderea este de scurtă durată, ulterior numărul trombocitelor se normalizează. Frecvent apar peteșii, dar rar, sângerare francă, în special gastrointestinală.

(4) Simptome gastrointestinale

Diareea din faza prodromală este de obicei ușoară. În cazurile severe se poate asocia cu ileus, distensie abdominală, sângerări rectale, perforații. Tardiv, pot apărea complicații severe: prolaps rectal, gangrenă intestinală, megacolon toxic, stricturi colonice și ileale.

(5) Hepatic – hepatomegalie, icter moderat – în cadrul insuficienței cardiace și hiperhidratării.

(6) Afectarea neurologică

Este, de obicei, ușoară: somnolență, iritabilitate, tremor, ataxie. La o treime din pacienți afectarea este mai severă: comă, convulsii, edem cerebral, rigiditate de decerebrare. Se datorează hiponatremiei, uremiei, hipocalcemiei, HTA sau microangiopatiei vaselor cerebrale cu infarct, tromboză sau hemoragie cerebrală. De obicei, recuperarea este totală; rar rămân sechele.

(7) Afectarea cardiacă și respiratorie

Secundar hiperhidratării, anemiei, tulburărilor electrolitice, hipertensiunii arteriale poate apărea disfuncție miocardică cu EPA și insuficiență respiratorie. Rar, afectarea respiratorie și cea miocardică se datorează afectării microvascularizației miocardului și plămânului.

(8) Altele: DZ, pancreatită, rabdomioliză acută.

Laborator

a. Hematologic: anemie cu eritrocite fragmentate, cu forme bizare; reticulocitoză între 2-20 %; scăderea haptoglobinei serice; test Coombs negativ; fragilitatea osmotică și activitatea enzimelor eritrocitare sunt normale; bilirubina serică este normală în ciuda severității și rapidității hemolizei; numărul de trombocite este scăzut pe o perioadă scurtă; ulterior poate apărea trombocitoză reactivă; leucocitoză care durează câteva zile; teste de coagulare normale.

b. Biochimic: creșterea în ser a ureei, creatininei, acidului uric, fosfaților, lipidelor; scăderea Na seric și a bicarbonatului seric; scăderea Ca și a albuminelor serice; K seric crescut la anurici; LDH este crescut, reflectând procesul hemolitic.

c. Examen de urină – hematurie microscopică (rar macro), cilindrii eritrocitari, proteinurie până la câteva grame/zi.

d. Radiologic

Rinichii au dimensiuni crescute; tardiv: cicatrici renale cu scăderea volumului renal; prezența cicatricilor în faza acută este de prognostic nefavorabil.

TC: edem cerebral difuz, infarctizări de vase mari, infarcte mici multiple, difuze, hemoragii multiple.

Radioscopia gastroduodenală: defecte de umplere, edem al mucoasei.

Anatomie patologică

a. Trăsătura principală: microangiopatia de la nivelul capilarelor glomerulare, caracterizată prin îngroșarea peretelui capilar, cu îngustarea consecutivă a lumenului, evidențiabile în microscopia electronică. Stratul endotelial este tumefiat și se detașează de MBG. În spațiul subendotelial se acumulează material granular, eozinofilic, PAS pozitiv. Datorită desprinderii endoteliului și edemațierii endoteliale, lumenul capilar are calibru scăzut și este virtual ocluzionat; la acest nivel pot fi prinse în „capcană" eritrocitele; în lumenul capilar apar agregate de fibrină.

b. Modificările extraglomerulare: inflamație interstițială, edem, necroză și atrofie tubulară, hemoragii, fibroză. Rar apare necroză corticală.

c. Afectarea arterială extraglomerulară poate predomina uneori. Arteriolele și arterele interlobare prezintă edemațiere endotelială și tromboză cu ischemie și modificări necrotice în glomerulii subiacenți. Poate apărea infarct glomerular sau lobular, cu dilatarea și congestia capilarelor.

d. Leziunile extrarenale constau în leziuni microtrombotice în SNC, cord, plămân. În plus, la nivelul SNC: edem, hemoragii subdurale, necroză celulară. La nivelul tractului intestinal: ocluzii trombotice ale vaselor mezenterice. Leziunile extrarenale sunt mai frecvente în PTT și SHU atipic, sporadic. În imunofluorescență, de-a lungul capilarelor glomerulare și în peretele arteriolelor renale există cantități variabile de fibrină și de fibrinogen. Uneori, în mezangiu există IgM și C_3.

Prognostic

Factori de prognostic rezervat sunt: vârstă > 9 ani; antecedente familiale de SHU; prodrom gripal; anurie > 14 zile; afectare predominant vasculară; gangrenă intestinală; infecție pneumococică; recurență. Factori de prognostic favorabil: vârstă < 7 ani; debut în cursul verii; prodrom diareic; leziuni predominant glomerulare; păstrarea diurezei.

Tratament

Mecanismul patogenic fiind incomplet cunoscut, tratamentul este dificil: anticoagulantele nu pot fi folosite în prezența unor teste de coagulare normale; imunosupresoarele nu pot fi folosite, pentru că nu este demonstrat un mecanism imun. În forma tipică, rata de remisiune spontană a bolii este destul de mare. În ciuda lipsei de tratament specific, boala are, în multe cazuri, evoluție bună numai cu tratament simptomatic. Decesul poate să apară în

faza precoce a bolii, înainte de tratarea HTA, uremiei, anemiei. În forma atipică, sporadică și în formele familiale, prognosticul este prost, tratamentul ineficient.

a. Măsuri generale

Este necesar tratamentul prompt al IRA, al HTA, al tulburărilor electrolitice, corecția anemiei. Administrarea intempestivă de lichide sau sânge poate duce la hiponatremie, EPA, HTA. Trombocitopenia poate necesita transfuzii cu trombocite. În prezența asocierii anemiei cu dezechilibre electrolitice, pot surveni aritmii. Când bolnavul devine oliguric, este necesară instituirea precoce a HD sau a DP, pentru a preveni complicațiile. Controlul volumului extracelular prin HD permite administrarea repetată de transfuzii de sânge, minimalizând riscul hiperhidratării. HTA persistentă după aducerea la greutatea „uscată" este renin-dependentă și necesită tratament medicamentos. În formele asociate cu diaree și afectare gastrointestinală severă cu ileus este necesară alimentare i.v. sau/și pe sondă enterală. În cazul afectării SNC, este necesară scăderea presiunii intracraniene prin hiperventilație, manitol, depleție volemică.

b. Tratament specific

(1) Forma tipică endemică de SHU

Practic, terapia specifică este inexistentă; orice măsură de tratament (anticoagulante, antiagregante plachetare, plasmă proaspătă, plasmafereză, fibrinolitice) este dificil de apreciat, datorită evoluției spontane spre remisiune în majoritatea cazurilor.

(2) Forma sporadică de SHU necesită tratament agresiv, pentru că evoluția spontană este severă:

– plasmă proaspătă 10-20 ml/kg, 2-3 zile;
– HD dacă există hiperhidratare;
– dacă se evidențiază inhibitori ai producției de PGI2 sau factori agreganți plachetari este necesară plasmafereză cu volum de 2 ori volumul plasmatic al copilului (200-500 ml la fiecare schimb), zilnic, 5-7 zile sau până apare remisiunea.

Transplant: recurența poate apărea în formele atipice.

SINDROMUL ALPORT

Boală cu afectare renală invariabilă, frecvent cu atingere otică, rareori cu interesare oculară; transmitere autosomal dominantă, asociată cu trombocitopatie; transmiterea autosomal recesivă este mai rară.

Forme

Se descriu 2 forme: juvenilă și a adultului. Diferențierea dintre ele este fundamentală. Insuficiența renală survine la vârste apropiate la toți pacienții homozigoți în aceeași familie, dar este diferită în rest. Uremia survine, în general, în copilărie sau în adolescență, alteori în decada 3-4. Insuficiența renală apărută în copilărie definește forma juvenilă de boală, iar instalarea la maturitate a uremiei descrie forma adultă.

Manifestările extrarenale sunt mai pregnante în forma juvenilă.

Transmiterea

Este X-linkată, cu defectul localizat pe cromozomul Xq22, în porțiunea care codifică lanțul alfa5 al colagenului de tip IV (mutație a genei codificatoare COL4A5). Erorile includ mutații punctuale, deleții și altele. Deleția determină afectare renală și auditivă mai severă. Mutația punctuală care înlocuiește cistina cu serina determină pierderea completă a auzului.

Imunochimie

MBG a pacienților cu sindrom Alport prezintă un defect de structură (lipsa unui component). După transplantare, 10% din pacienți dezvoltă nefrită cu Ac antiMBG, probabil datorită faptului că toleranța față de acest Ag normal nu a fost indusă. Ac antiMBG care se dezvoltă după transplantare sunt heterogeni. Antigenul Alport este un monomer de 26 kDa, care aparent face parte din lanțul a3 (IV) al colagenului de tip IV. Recurențele sunt frecvente, dar nu inevitabile, după retransplantare.

Histologie

a. MO: la copii, biopsia renală este normală. Pot fi prezenți glomeruli cu aspect fetal. Pe măsura progresiunii bolii, apar celule spumoase tubulare și interstițiale, fără specificitate pentru boală. Se dezvoltă scleroză glomerulară progresivă și cicatrici interstițiale.

b. Imunofluorescența este negativă sau oferă date nespecifice – depuneri mezangiale granulare de C3 și IgM. Pe măsură ce se instalează scleroza segmentară, apar depozite de IgM, C3, properdină și C4.

c. ME: oferă datele caracteristice bolii. MBG este mult și neuniform îngroșată (de 2-3 ori peste normal), așezată în straturi neregulate, cu depuneri de granule electronodense (diametru de 40 nm). În cazurile floride de boală, lamele MB se ramifică și se reunesc ulterior, alcătuind imaginea de „plasă". Pereții capilarelor sunt afectați, cu fuziunea proceselor podocitare, uneori extensivă, chiar în absența proteinuriei severe. Anomaliile ultrastructurale evoluează mult mai rapid în forma juvenilă a bolii. Precoce în evoluția bolii, îngustarea MBG poate fi

unica anomalie vizibilă. Frecvent pretează la confuzie cu boala MBG subțiri (hematurie familială benignă). La pacienții de sex masculin lipsește frecvent reactivitatea cu autoAc umani antiMBG sau cu Ac monoclonali antiAg Goodpasture, care recunoaște epitopi asociați cu domeniul necolagenic al lanțului alfa3 al colagenului IV. Determinarea poate fi utilă în cazurile în care ME oferă date incerte.

Clinic

a. Renal

– hematurie microscopică persistentă, încă de la naștere; se accentuează la febră sau efort; mai frecventă în forma juvenilă. 99% din pacienții heterozigoți de sex feminin cu forma adultă au hematurie microscopică. Eritrocitele din urină sunt dismorfice, frecvent apar cilindri eritrocitari. Proteinuria este variabilă. Băieții homozigoți evoluează invariabil spre IRC. La homozigoții de sex feminin, afectarea este mai puțin severă; 20% dezvoltă IRC, de obicei după 50 ani.

b. Surditatea

– este frecventă; unii autori neagă sindromul Alport în absența surdității familiale. Nefrita X-linkată poate apărea în familii fără deficit de auz evident. Așteptarea instalării surdității întârzie diagnosticul. În forma juvenilă, pierderea auzului apare la toți băieții homozigoți și frecvent la fetele heterozigote cu formă severă a bolii. În forma adultă, deficitul de auz nu este evident până la 20 ani, dar progresia surdității se accentuează treptat până spre 40 ani.

c. Afectarea oculară

– frecventă în forma juvenilă; miopia, cataracta, arcus juvenilis – nu au specificitate pentru diagnostic; diagnosticul poate fi sugerat de lenticonus anterior și de exsudatele retiniene. Lenticonus anterior – denumește protruzia suprafeței anterioare a lentilelor ochiului, datorată laxității colagenului tip IV care formează capsula lentilei anterioare. Neregularitățile secundare ale suprafeței lentilei determină o eroare necorectabilă de refracție. Retina nu poate fi examinată prin oftalmoscop; cu lentile puternice, lenticonus-ul apare prin pupila dilatată ca o „picătură de ulei" centrală. „Exsudatele" retiniene sunt mici pete albe sau galbene situate în jurul maculei sau în periferia retinei, dificil de diferențiat de exsudate.

d. Leiomiomatoza

– este frecventă, cu localizare esofagiană și genitală (la femei) – formațiuni multiple și voluminoase. La aceste familii există o deleție la capătul 5` al genei COL_4A_5, care se poate extinde la gena COL_4A_6.

Diagnostic

– hematurie microscopică la mai mulți membri ai familiei, asociată cu istoric de agregare familială a IRC la rudele de sex masculin; necesită biopsie cu modificări sugestive la ME, atât la pacient, cât și la o rudă. Se suspectează sindrom Alport la orice pacient cu hematurie inexplicabilă, glomerulopatie sau insuficiență renală. Surditatea este necesară, dar nu suficientă pentru diagnostic.

Tratament

– nu există tratament specific.

Se aplică măsurile generale de întârziere a progresiunii insuficienței renale, controlul HTA, eventual, restricție proteică moderată. Leziunile retiniene nu afectează vederea și nu necesită terapie. Lenticonus și cataracta nu se corectează cu ochelari sau lentile de contact; este necesară îndepărtarea lentilelor cu reimplantare de lentile intraoculare, cu efect satisfăcător.

- Sindromul Alport cu trombocitopatie (sindromul Epstein). Variantă de sindrom Alport cu transmitere autosomal dominantă, asociază trombocitopatie cu surditate severă și insuficiență renală la ambele sexe. Plachetele sanguine sunt mult mai mari decât normal, cu tendință la sângerări. Uneori se descriu incluzii intraleucocitare (granule Fechtner).
- Sindromul Alport cu transmitere autosomal recesivă. Copiii care dezvoltă afectare renală severă înainte de 10 ani au mutații homozigote ale genei care codifică lanțul a3 al colagenului de tip IV. Afectarea este egală la ambele sexe. Rudele heterozigote pot avea hematurie.

BOALA FABRY (deficiența de alfa – galactozidază A)

Sinonim – angiokeratoma corporis difusum. Este o eroare înnăscută de metabolism: deficitul de α-galactozidază determină acumulare de sfingolipide neutre. Forma X-linkată apare la 1 din 40000 pacienți de sex masculin, mai frecvent la rasa albă. Gena care codifică α-galactozidaza se află pe cromozomul 22 (Xq22). Anomaliile cromozomiale pot fi variate. Alfa-galactozidaza este o enzimă lizozomală care hidrolizează glicosfingolipidele neutre cu reziduuri terminale α-galactoză. În absența enzimei se acumulează sfingolipide, în special globotriaosylceramide (ceramide trihexozid).

Histologic

– la nivelul rinichilor, glicolipidele se acumulează în vasele de sânge, în glomeruli și celulele mușchiului neted vascular, și, în măsură mai mică, în epiteliul tubular.

a. MO: depunere lipidică în endoteliul vascular și în celulele epiteliale viscerale glomerulare (celule spumoase). Se produce nefroscleroză.

b. ME: incluzii grupate dense, plate, osmiofile (corpi zebrați sau mielinici) în lizozomii celulelor tubulare, glomerulare și vasculare.

Clinic

– manifestările derivă din depunerea de ceramid în endoteliul vascular din piele, nervi, cord, creier și rinichi.
– angiokeratoame cutanate; durere intensă, parestezii;
– ischemie cardiacă și cerebrală +/- infarct;
– insuficiență renală progresivă.

Heterozigoții de sex feminin sunt afectați mai puțin sever, dar prezintă toate caracteristicile bolii. Speranța de viață este cvasinormală la femei, dar bărbații mor înainte de 50 ani prin insuficiență renală. Homozigoții de sex masculin prezintă crize dureroase ale membrelor cu durata de ore – zile, care apar intermitent și pot fi precipitate de stress sau modificări de climă. Leziuni corneene (cornea vericillata) apar frecvent. Cea mai precoce manifestare renală este defectul de concentrare a urinii. Proteinuria se instalează după 30 ani; IRC apare în decada 6. HTA se instalează tardiv. Sedimentul conține hematii, celule tubulare renale, cilindri, lipide, corpi grăsoși; în urină la ME se observă corpi mielinici identici cu cei din lizozomii celulelor tubulare.

Diagnostic

Biopsia de piele, examinarea urinei cu microscopie polarizată, BPR examinată la ME confirmă diagnosticul. Determinarea plasmatică a alfa-galactozidazei arată valori mult reduse sau absența enzimei.

Tratament

– nu există. Terapie standard a insuficienței renale. Crizele dureroase beneficiază de fenitoin și carbamazepină.

LIPODISTROFIA PARȚIALĂ – boala Barraquer-Simons

Caracteristic

– pierderea țesutului gras subcutanat la nivelul feței, membrelor superioare și trunchiului, dar cu distribuție normală în rest. Afectarea este mai frecventă la sexul feminin.

Debutul

– este în copilărie sau adolescență. Poate apărea după o boală infecțioasă.

Unii pacienți dezvoltă diabet zaharat tip I sau II, hepatomegalie, hiperpigmentație, hiperlipidemie, hirsutism, acantosis nigricans. Se asociază cu GN membranoproliferativă și hipocomplementemie. C3 seric este scăzut, dar C1q, C4 și C2 sunt normale. Acești pacienți au nivele circulante crescute de Ac IgG față de enzima de conversie a C3 a căii alterne de activare a complementului.

Leziunea cea mai frecventă

– este GN membranoproliferativă tip II (sau boala depozitelor dense). Unele cazuri prezintă GNMP tip I. Legătura dintre lipodistrofie și afectarea glomerulară este necunoscută. Hipocomplementemia predispune la GN prin alterarea mecanismelor de apărare în controlul infecțiilor cronice sau prin interferarea mecanismelor normale de clearance al complexelor imune.

SCLEROZA DIFUZĂ MEZANGIALĂ

Afectarea glomerulară de tip nefrotic existentă de la naștere poate avea ca substrat și această leziune. Scleroza mezangială difuză este o glomerulopatie congenitală care determină sindromul nefrotic la copii. Frecvent, are agregare familială, evoluție progresivă și rezistență la terapia cu cortizon.

Se descriu 2 forme:

– scleroza mezangială difuză, ca leziune glomerulară primară;
– forma asociată sindromului Drash din pseudohermafroditismul masculin și tumora Wilms.

Leziunea cromozomială

– este localizată pe cromozomul 11p13.

Leziunea renală

– constă în afectare glomerulară întinsă, cu scleroză difuză și fără hipercelularitate. Se descriu fibrile de colagen.

Evoluție

– nefavorabilă, exitus prin IRC până la 3 ani. Sindromul nefrotic sever este regulă. Nu există terapie eficientă. Transplantul poate fi uneori realizat fără recurența ulterioară a leziunii pe grefă. Datorită frecvenței crescute a sindromului Drash, la bolnavii cu tumoră Wilms este indicată nefrectomia bilaterală.

Bibliografie

1. Austin HA III, Balow JE, *Henoch-Schönlein nephritis*, Am J Kidney Dis 2, 1983.

2. Balow JE, *Renal vasculitis*, Kidney Int 27, 1985.

3. Ballow J, *Lupus nephritis*, Ann Intern Med 106, 1987.

4. Bernard DB, *Extrarenal Complications of the Nephrotic Syndrome*, Kidney Int. 33, 1988.

5. Bourgoigne JJ, Meneses R, Pardo V, *The Nephropathy Related to Acquired Immunodeficiency Syndrome*, Adv Nephrol 17, 1988.

6. Brenner BM, Stein JH, *Nephrotic Syndrome*, Contemporary Issues In Nephrology, 1982.

7. Brenner BM, Rector FC Jr, *The Kidney*, ed 4,WB Saunders, Philadelphia, 1991.

8. Brenner and Rector, *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Saunders, 2003.

9. Cameron JS, *Glomerulonephritis*, Oxford University Press, Oxford, 1973.

10. Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford,1992.

11. Churg J, Bernstein J, Glassock R, *Renal Disease*, ed 2, WB Saunders, Philadelphia, 1994.

12. Ciocâlteu A. (sub redactia), *Nefrologie*, Infomedica, 1997.

13. Ciocâlteu A, Teodorescu Gh, *Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică (glomerulonefrita proliferativă endocapilară pură)*, Infomedica 5, 1996.

14. Cotran RS, Alpers CE, *Neoplasia and Glomerular Injury*, Kidney Int 30, 1986.

15. Couser WG, *Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms and Therapy*, Am J Kidney Dis 11, 1988.

16. Dabbs D, Striker LM-M, Mignon F, Striker G, *Glomerular Lesions in Limphoma and Leukemia*, Am J Med 80, 1989.

17. Davison AM, *Nephrology*, Balliere Tindall, London, 1988.

18. Edelman CM: *Pediatric Kidney Disease*, ed2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.

19. Ellison DH:Diuretic resistance:Physiology and therapeutics; Semin nephrol 19:581-597, 1999.

20. Falk RJ, ANCA – *Associated Renal Diseases*, Kidney Int. 38, 1990.

21. Glassock R, *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, William & Wilkins, 1979.

22. Greenberg A, *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994.

23. Greenberg A, Primer on Kidney Diseases, NKF 2001.

24. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC, *Diagnostic Significance of Hypocomplementemia*, Kidney Int. 39, 1991.

25. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, *The Principles and Practice of Nephrology*, ed 2, Mosby-Year Book, Baltimore,1995.

26. Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL, *Glomerulonephritis: Morphology, Natural Hystory and Treatment*, Wiley, New York, 1973.

27. Massry S, Glassock R, *Textbook of Nephrology*, ed 3, Williams & Wilkins, 1995.

28. Mochizuki M, Sugino N, Sitprija V, *Geographical Nephrology*, 1990.

29. Morel-Maroger L, Verroust P, *Glomerular Lesions in Dysproteinemias*, Kidney Int 5, 1974.

30. Nahas El AM, *Glomerulosclerosis: Intrinsec and Extrinsec Pathways*, Nephrology Dialysis Transplantation 5, Oxford University Press,1996.

31. Suki W, Massry S, *Therapy of Renal Diseases*, Kluwer Academic Publishers, 1997.

32. Van Es LA, *Pathogenesis of IgA Nephropathy*, Kidney Int 41, 1992.

capitolul 6

NEFROPATII TUBULOINTERSTIȚIALE (NTI)

Ciocâlteu Alexandru, Văcăroiu Ileana Adela, Guțu Iuliana

NTI se caracterizează prin localizarea leziunilor la nivelul interstițiului și al tubilor renali cu menținerea integrității glomerulilor și a vascularizației intrarenale. Termenul de nefropatie tubulointerstițială este de preferat denumirii anterioare de nefropatie interstițială. Deși primele modificări structurale apar la nivel interstițial, afectarea tubilor devine ulterior dominantă și este responsabilă de majoritatea manifestărilor clinice și funcționale caracteristice nefropatiilor interstițiale. Există din ce în ce mai multe dovezi experimentale asupra rolului celulelor epiteliale tubulare în imunopatogeneza și progresia afectării renale.

NTI reprezintă a doua cauză de consult nefrologic și de insuficiență renală acută (IRA) și este cauza a 16% din totalul insuficiențelor renale cronice (IRC).

Din punct de vedere clinic și evolutiv NTI se clasifică în acute și cronice.

NTI acute induc o deteriorare rapidă a funcției renale caracterizată de leziuni inflamatorii acute interstițiale și modificări degenerative tubulare. Infiltratul inflamator este format din plasmocite, limfocite, eozinofile și polimorfonucleare dispuse difuz sau nodular, granuloame necazeoase. NTI cronice urmează un curs insidios caracteristic, în cazul acesta fiind fibroza și atrofia. Spre deosebire de NTIA, lipsesc edemul interstițial, eozinofilia, PMN.

NEFROPATII TUBULOINTERSTIȚIALE ACUTE (NTIA)

Incidența NTIA este în continuă creștere în ultimii ani datorită creșterii gradului de expunere la substanțe nefrotoxice (medicamente, produși chimici industriali etc.) și a îmbunătățirii metodelor de diagnostic.

Etiologia - infecțiile și medicamentele ocupă primele două locuri.

Clasificare etiopatogenica

NTIA mediată imun

– Hipersensibilitate medicamentoasă;

– Boli imunologice;

- cu afectare glomerulară: prin Ac antiMBG – sindrom Goodpasture; prin complexe imune - LES;
- fără afectare glomerulară: rejet de transplant; sarcoidoză; sindrom Sjögren.

NTIA mediată infecțios

– Asociată cu un agent infecțios identificat în interstițiu - pielonefrita bacteriană

– Asociată cu o infecție sistemică, fără un agent infecțios identificat în intersițiu: infecții bacteriene cu Streptococi β, Legionella pneumophila, Brucella, Mycoplasma hominis, Treponema pallidum; infecții cu Rickettsia rickettsi; infecții virale – virusul Epstein-Barr, HIV, rubeolă;

paraziţi – Leishmania donovani, Toxoplasma gondii fungi – histoplasmoză.

c. NTIA idiopatică

NTIA provocate de medicamente

Medicamentele sunt cea mai frecventă cauză a NTIA, aceasta fiind reprezentată de reacţia de hipersensibilitate la o varietate de droguri. Agenţii cel mai frevent incriminaţi sunt antibioticele beta lactamine (mai ales meticilina); ciprofloxacina; sulfonamidele; rifampicina.

Tabelul I: Cele mai frecvente medicamente ce pot produce NTIA

Antibiotice şi chimioterapice antimicrobiene	
Amoxicilina	Nafcilina
Carbenicilina	Oxacilina
Cefalosporine	Penicilina
Ciprofloxacin	Polimixina B
Cotrimoxazol	Gentamicina
Rifampicina	Sulfonamide
Eritromicina	Tetraciclina
Etambutol	Vancomicina
Isoniazida	
Meticilina	
Antiinflamatoare nesteroidiene	
Diclofenac	Indometacin
Ibuprofen	Acid mefenamic
Naproxen	Fenoprofen
Tolmetin	Fenazone
Diverse	
Allopurinol	Clofibrat
Fenobarbital	Aur
Furosemid	Azathioprina
Metildopa	Bismut
Phenindiona	Benzothiazidele
Probenecid	Captopril
Sulfinpirazona	Carbamazepina
Cimetidina	Triamteren

Lista drogurilor implicate în NTIA continuă să crească. Au fost descrise ocazional cazuri de NTIA indusă prin autoadministrarea fără prescripţie a unor remedii pe bază de plante. Riscul apariţiei NTIA este mai mare la vârstnici, la cei cu afecţiuni renale preexistente şi la toţi cei care folosesc timp îndelungat medicamente nefrotoxice (mai ales în condiţii de deshidratare).

1.Patogenia imună are următoarele argumente: apariţia NTIA este independentă de doză şi se produce în medie la 10-14 zile de la reluarea unui medicament deja folosit sau înrudit chimic acestuia. Intervalul de timp scurs corespunde exact perioadei necesare instalării răspunsului imun. Întrucât răspunsul imun este controlat genetic, numai o parte din cazuri dezvoltă NTIA.

Medierea imună a leziunilor din NTIA este susţinută de manifestări clinice reprezentate de febră, rash, eozinofile urinare sau sanguine crescute; unii pacienţi cu NTIA indusă de penicilină dezvoltă anticorpi circulanţi împotriva haptenei difenilmetoxipeniciloil; au fost localizaţi, la nivelul interstiţiului sau MBT, anticorpi anti-MBT şi anti-penicilin-haptenă; a fost demonstrată depunere de complement la nivelul MBT; la reexpunere au fost constatate recurenţe ale bolii; multe cazuri au niveluri serice de IgE ridicate. O ipoteză privind activitatea imună a interstiţiului sugerează că porţiuni din moleculele medicamentoase pot interacţiona sau alterna cu antigenele renale endogene. Sunt descrise patru mari tipuri de reacţii imune care sunt implicate în patogenia NTIA:

- reacţie tip haptenă;
- reacţie încrucişată între antigenele nativ şi exogen;
- expunere la antigene native „ascunse";
- modificări chimice ale antigenului nativ.

Infiltratul inflamator interstiţial conţine numeroase eozinofile, limfocite B şi T şi plasmocite (dintre care unele IgE secretante). Expresia răspunsului imun celular este formarea de granuloame necazeoase. În 12-20% din cazuri examenul microscopic în imunofluorescenţă evidenţiază la nivelul membranei bazale tubulare (MBT) depozite lineare formate din IgG, IgM şi C3. Ocazional, în serul bolnavilor s-au găsit anticorpi specifici medicamentului incriminat, complexe imune circulante, crioglobuline, Ac anti-MBT şi niveluri ridicate ale IgE. În unele cazuri, testul de transformare blastică a limfocitelor, testul de inhibiţie a migrării macrofagului, testul de degranulare a bazofilelor şi IDR au fost pozitive. Acelaşi medicament, în unele cazuri, activează componenta umorală a imunităţii în timp ce, în alte cazuri, stimulează componenta celulară a acesteia. În realitate, ambele componente ale răspunsului imun sunt implicate, ponderea uneia faţă de cealaltă fiind condiţionată genetic şi de unele caracteristici antigenice ale medicamentului.

În cadrul răspunsului imun umoral se formează anticorpi anti-MBT şi/sau complexe imune locale sau de tip circulant care se depun în MBT. Anticorpii anti-MBT aparţin claselor IgM si IgG. Alături de ei s-a identificat şi C3. Formarea anticorpilor este determinată de antigenele proprii MBT sau de cuplarea medicamentului cu una dintre structurile proteice ale MBT. Unii dintre anticorpi au potenţial propriu lezional (citotoxici), alţii formează complexe imune locale (CIL) sau circulante (CIC) care se depun în MBT şi într-un al doilea timp recrutează şi activează efectorii imuni umorali (complementul) sau celulari (limfocite, macrofage, eozinofile etc.). Activarea limfocitelor T conduce

la formarea infiltratului inflamator iar, în unele cazuri, a granuloamelor epiteloide necazeoase.

Deoarece rinichiul este calea de excreție pentru multe medicamente, concentrația în tesuturile renale a multor droguri cauzatoare de NTIA depășeste concentrația plasmatică. Preluarea de către celulele tubulare și reabsorbția sau secreția unui medicament sau metabolit al său sunt asociate cu o concentrație mare a drogului în spațiul mărginit de membrana tubulară bazală și de interstițiul renal. Răspunsul imun local este mediat de o reacție de tip asociere-disociere. Un determinant important al susceptibilității individuale este reglarea genetică a intensității interacțiunii drog-proteină – o explicație a faptului că NTIA drog-induse se dezvoltă numai la anumiți indivizi.

2 Anatomie patologică

Macroscopic – exceptând cazurile cu leziuni preexistente, rinichii au dimensiuni normale sau crescute, datorită edemului și infiltratului inflamator interstițial.

MO relevă edem interstitial inegal repartizat, leziuni tubulare și infiltrat inflamator limfo-plasmocitar focal sau difuz dispus; Lipsesc leziunile glomerulare și vasculare. Fibroza este absentă. Formele cu dispoziție difuză a infiltratului inflamator conduc mai frecvent la IRA oligurică probabil datorită colabării tubilor de către edemul și infiltratul inflamator interstițial. În contrast cu necroza tubulară acută, lumenul tubilor este liber, iar celulele tubulare nu prezintă modificări necrotice(tubulorrhexis). În NTIA secundare hipersensibilizării la medicamente, infiltratul inflamator conține numeroase eozinofile, în timp ce în formele bacteriene eozinofilele lipsesc, fiind înlocuite de polimorfonucleare. Granuloamele se întâlnesc în 32% din cazuri, recunosc o etiologie variată (medicamente, infecții, sarcoidoză etc.) și sunt frecvent asociate anticorpilor anti-MBT. În unele forme severe de NTIA s-au găsit leziuni minime glomerulare: anse capilare colabate, trombozate, exudat proteic intercapsulo-flocular. Exceptând cazurile cu afectare anterioară glomerulară, nu s-au semnalat leziuni glomerulare proliferative sau membranoase. Leziunile minime glomerulare produc de regulă sindrom nefrotic și au fost asociate NTIA medicamentoase și NTIA din cadrul vasculitelor. Mecanismul patogenic este imunologic și constă în afectarea concomitentă a glomerulului și a structurilor tubulo-interstițiale de către CIC fixate în membrana bazală glomerulară și tubulară.

IF: relevă, într-un număr redus de cazuri, depozite lineare formate din IgG, IgM și C3. Semnificația patologică a acestor Ig este controversată. Cea mai mare parte dintre cazuri sunt NTIA medicamentoase (meticilină, ampicilină, allopurinol, AINS).

ME: dezorganizare a interstițiului peritubular, distrugerea MBT, prezența unor depozite electronodense în MBT (CIC, antigene) și modificări ale epiteliului tubular (dilatația reticulului endoplasmatic, alterarea mitocondriilor). Între celulele epiteliului tubular și între acestea și MBT se găsesc limfocite.

3.Fiziopatologie

NTIA evoluează cu insuficiență renală acută și sindroame de disfuncție tubulară. În NTIA s-au demonstrat trei tipuri de disfuncție tubulară: proximală, distală și de ansă, izolate sau în combinație.

Tabelul II: Manifestari clinice si paraclinice de NTIA in functie de segmentul afectat

Segment nefron	*Defect funcțional*	*Manifestare clinică*
Tubul proximal	Scade reabsorbția HCO_3^- fosfor anorganic, glucoză, aminoacizi și acid uric	Sindrom Fanconi
Nefron distal	Scade reabsorbția NaCl și secreția de H^+, K^+	Acidoză metabolică hiperCl/hiperK
Ansa Henle	Scade reabsorbția NaCl	Diabet insipid nefrogen

Manifestările variază de la tabloul complet al hipersensibilității cu febră, rash, eozinofilie și IRA oligurică, la creșteri asimptomatice ale ureei și creatininei sanguine sau sediment urinar anormal fără insuficiență renală evidentă. NTIA trebuie suspectată la orice bolnav care instalează o scădere abruptă a funcției renale sau care dezvoltă acidoză metabolică hiperpotasemică hipercloremică, sindrom Fanconi sau sediment urinar anormal, în timp ce primește medicamente. Frecvent, se întâlnește insuficiență renală ușoară nonoligurică, cu disfuncție generalizată de nefron distal, dominată de acidoză hipercloremică hiperpotasemică. IRA din NTIA este reversibilă în majoritatea cazurilor; injuria toxică și ischemică fiind legate prin următoarele mecanisme: toxicitatea medicamentelor interferă cu autoreglarea renală pentru menținerea circulației în zone strategice renale(inhibitori ai PG); creșterea consumului ineficient de oxigen prin alterarea membranelor celulare sau mitocondriale; toxicitatea substanței și deprivarea de oxigen produc depleție de ATP prin interacțiune la nivel mitocondrial.

4.Tabloul clinic este dominat de instalarea bruscă a simptomatologiei sub trei forme clinice principale:

– forma clinică cu febră, erupție cutanată, ar-

tralgii, limfadenopatii, eozinofilie, hematurie, leucociturie, proteinurie, azotemie oligurică sau nonoligurică;

– forma clinică cu febră, frison, cefalee, dureri lombare, greață, vărsături, artralgii, mialgii, creșterea tensiunii arteriale, hematurie, proteinurie;

– forma clinică cu IRA oligurică sau nonoligurică, proteinurie masivă.

Febra se instalează brusc, depășește 39°C și are caracter bimodal: primul episod aparține bolii de bază, în timp ce al doilea episod este determinat de hipersensibilizarea bolnavului la medicamentul folosit.

Erupția cutanată îmbracă aspecte variate, cel mai adesea maculo-papular.

Artralgiile se întâlnesc cu o frecvență sub 40%.

Durerile lombare sunt difuze, fără caracter colicativ.

Ocazional s-au semnalat adenopatii și hepatomegalie. Insuficiența renală nonoligurică se instalează la 40-50% din cazuri, oligurică în 30% din cazuri și anurică în 20% din cazuri. Hemodializa este necesară în 10-30% din cazuri.

Triada – febră, erupție cutanată și artralgii – instalată brusc după utilizarea unui medicament susceptibil este sugestivă pentru NTIA.

5. Explorari paraclinice

Teste sangvine

Eozinofilia este prezentă în 55-100% din cazuri și depășește 500-700/mm3.

Ureea,creatinina și acidul uric – cresc concomitent cu intensitatea în durată a oligoanuriei.

Anemia poate fi severă în cazul asocierii hemolizei.

Acidoză metabolică cu hiperkalemie, adesea prezentă înainte de scăderea severă a RFG (< 20 ml/minut), sugerează NTIA drept cauză a IRA. Scăderea capacității de concentrare poate determina hipernatremie. Disfuncția tubulară proximală se manifestă prin acidoză metabolică, hipofosfatemie, hipouricemie. Indicii urinari de IRA, inclusiv nivelurile electroliților, sunt sugestive pentru IRA intrinsecă și afectare severă tubulară.

Nivelul IgE crește în 50-55% din cazuri. Într-un număr redus de cazuri s-au identificat anticorpi anti-MBT, crioglobuline, CIC și anticorpi antimedicament. IDR-ul și testul de tranformare blastică, testul de inhibiție a migrării macrofagului și testul de degranulare a bazofilelor la medicamentul incriminat sunt pozitive.

Sumar de urină

Eozinofilele depășesc în sedimentul urinar 30% din totalul leucocitelor. Eozinofiluria este caracteristică NTIA medicamentoase.

Hematuria este prezentă în 60-70% din cazuri; are caracter macroscopic în 20-30% din cazuri.

Leucocituria se înregistrează în toate cazurile.

Proteinuria: caracter tubular; nu depășește 2-3 g/zi. Predomină β_2-microglobulina și lizozimul. Ocazional, în NTIA indusă de AINS, se înregistrează proteinurii de peste 3,5 g/zi datorită coafectării glomerulului.

Datorită insuficienței tubulare proximale se constată aminoacidurie, glicozurie și fosfaturie, în timp ce insuficiența tubulară distală este responsabilă de poliurie, natriurie și hipokaliurie.

Explorările imagistice contribuie la stabilirea diagnosticului NTIA.

Ecografia: rinichi simetrici; dimensiuni normale sau mărite, ecogenitate crescută și ștergerea diferențierii cortico-medulare, modificările sunt determinate de edemul interstițial și nu pot fi considerate caracteristice. Cu toate acestea, unele informații ecografice sunt utile diagnosticului diferențial al oligoanuriei. Astfel, în bolile renale obstructive cavitățile pielocaliceale sunt dilatate, în timp ce în glomerulonefritele cronice cavitățile sunt normale și rinichii mici, iar în NTIA și în necroza acută tubulară (NTA) cavitățile sunt normale și rinichii mari.

Scintigrama renală efectuată cu Galium 67 citrat diferențiază cu multă acuratețe NTIA de NTA. În NTIA rinichiul captează energic Ga67 citrat, spre deosebire de NTA în care radiotrasorul nu este captat.

Rezonanța magnetică: rezervată cazurilor controversate.

PBR: se practică la toți bolnavii cu IRA de cauză neprecizată.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza datelor clinice și paraclinice.

Descoperirea anticorpilor anti-MBT constituie un argument puternic în favoarea NTIA. Aspectul ecografic și scintigrafic al rinichilor simetrici, mari, cu limita dintre corticală și medulară ștearsă, cavități pielocaliceale normale și hipercaptarea Ga67 citrat adaugă date suplimentare diagnosticului; PBR pune diagnosticul de certitudine: edem și infiltrat inflamator interstițial format cu precădere din eozinofile, plasmocite și limfocite, MBT distrusă, necroze celulare tubulare parcelare și absența fibrozei și a leziunilor glomerulare și vasculare.

Diagnosticul diferențial se face cu necroza acută tubulară, vasculitele renale, glomerulonefritele acute, boala ateroembolică renală, tromboza venelor renale și cu nefropatiile acute obstructive.

Tabel III: Diagnosticul diferențial al NTIA

Afecțiunea	*Urină*	*IgE seric*	*Eozinofilia*	*Acidoza hipercloremică*
NTIA	Hematurie, proteinurie, piurie, E-uric	+/-	+	+
NTA	cilindri granulari celule tubulare	-	-	+/-
GNARP	hematuria, proteinuria	-	+	-
Boala ateroembolică	idem	-	+	-
Vasculita	idem	+/-	-	+/-

PENICILINA ȘI CONGENERII

a. Meticilina a fost primul antibiotic incriminat în apariția NTIA; frecvența mare a cazurilor a fost primul motiv al renunțării la acest antibiotic. Practic, toate antibioticele cu nucleu b-lactam (peniciline, cefalosporine etc.) Pot produce NTIA. Debutul este brusc, în medie la 14 zile de la începerea tratamentului (interval 2-60 zile). În 1/3 din cazuri debutul a fost semnalat la mai mult de 21 zile. Riscul apariției NTIA nu este legat de doză și nici de proprietățile farmacocinetice ale meticilinei. Meticilina nu recunoaște căi particulare de excreție renală. Secretată la nivelul tubului proximal, meticilina și, mai ales, metabolitul ei dimetoxifenilpeniciloil (DMFP) se fixează pe proteinele structurale ale MBT, rezultând în final un compus imunogenic. Într-un număr redus de cazuri s-au identificat în ser anticorpi anti-MBT și, de-a lungul MBT, depozite lineare formate din IgG și C3. Interstițiul renal este infiltrat inflamator, eozinofilele având o mare pondere. Ocazional s-au semnalat granuloame.

Tabloul clinic este sugestiv: febră, erupție cutanată, dureri lombare, artralgii și adenopatii.

Eozinofilia este prezentă în 4/5 cazuri, atingând 60% din totalul leucocitelor.

Sedimentul urinar conține, alături de hematii, eozinofile în proporție de 20-30% din totalul leucocitelor. Proteinuria nu depășește 2 g/zi.

Insuficiența renală acută este oligurică în 1/3 din cazuri și nonoligurică la restul de 2/3 din cazuri. Dintre nonoligurici, 3/4 au insuficiență tubulară mai frecvent distală însoțită de acidoză tubulară de tip I hipercloremică. Bolnavii pierd cantități importante de Na^+ și HCO^-_3.

Excreția fracționată de Na este crescută, cu un raport creatinină urinară/plasmatică scăzut. Capacitatea rinichiului de a concentra și de a acidifia urina rămâne uneori scăzută și după depășirea fazei acute, sub forma unei acidoze tubulare de tip I distală hipercloremică, hiperpotasemică și hiposodemică.

Insuficiența tubulară este evidentă mai ales în cazurile cu diureză păstrată. În majoritatea cazurilor, pe prim plan stă insuficiența renală acută. Evoluția este favorabilă după întreruperea meticilinei, 90% din cazuri recuperând integral după un an. Ori de câte ori penicilinele sau cefalosporinele vor mai fi folosite la bolnavul respectiv, reapare tabloul NTIA.

Tratament: întreruperea antibioticului incriminat și înlocuirea lui cu un altul cu structură chimică diferită; echilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică corespunzătoare fiecărei situații în parte, inclusiv prin dializă. Corticosteroizii grăbesc vindecarea și măresc numărul celor care recuperează integral: metilprednisolon 500-1000 mg/zi i.v.. Cortricoterapia in doze de 60mg/zi prednison cu durată scurtă (10-14 zile) ar fi salutara în NTIA indusă de peniciline și cefalosporine, mai ales la pacienți ce evoluează cu deteriorarea funcției renale după întreruperea drogului.

b. Penicilina a generat rar NTIA, îndeosebi la cazurile care au folosit doze mari (12-60 milioane U.I. i.v.), în medie 7-21 zile. S-au semnalat cazuri rare după utilizarea ampicilinei, oxacilinei, carbenicilinei, amoxicilinei și nafcilinei, în toate acestea tabloul anatomoclinic fiind asemănător cu acela al meticilinei.

c. Cefalosporinele (cefalotina, cefalexina, cefradina, cefoxitina) produc NTIA cu caracteristici asemănătoare meticilinei.

RIFAMPICINA

În majoritatea cazurilor NTIA se instalează după un tratament intermitent (două sau trei administrări săptămânale) sau discontinuu (reluarea tratamentului după un interval liber de săptămâni sau luni). La câteva ore de la reluarea tratamentului, în mod brusc, se instalează: febră, frison, mialgii, artralgii, dureri lombare, cefalee, greață și vărsături. În mod particular, se observă creșterea tensiunii arteriale și, ocazional, hepatită, hemoliză și trombocitopenie. Față de celelalte NTIA, frapează **raritatea** erupțiilor cutanate, a eozinofiliei și a eozi-

nofiluriei. În unele cazuri s-a semnalat hipercalcemie.

Oliguria/anuria se instalează brutal și durează una sau mai multe săptămâni, chiar dacă bolnavul se găsea sub un tratament cortizonic.

Sedimentul urinar conține hematii și leucocite. Frecvent, hematuria este macroscopică. Nivelul proteinuriei este sub 1g/zi.

În serul bolnavilor s-au găsit anticorpii antirifampicină aparținând claselor IgMsi IgG. S-a constatat hipersensibilizarea limfocitelor la rifampicină cu pozitivarea testului de transformare blastică.

Într-un număr redus de cazuri, NTIA se instalează progresiv; caracteristic – acești bolnavi au luat rifampicină în mod continuu. Din tabloul clinic lipsesc febra, artralgiile, erupția, vărsăturile, celelalte simptome fiind mult atenuate. Frecvența și titrul anticorpilor anti-rimfapicină sunt scăzute.

În tabloul *anatomopatologic* al NTIA provocată de rifampicină frapează, în contrast cu celelalte NTIA, frecvența mare a leziunilor tubulare, în raport cu volumul redus al infiltratului inflamator interstițial. Participarea eozinofilelor este scăzută. Nu se găsesc depozite de IgG si IgM sau C3 și nici depozite electronodense. Patogenia este imunoalergică.

Evoluție: favorabilă, după întreruperea rifampicinei; rareori, fibroza interstițială progresivă. Insuficiența tubulară se remite la majoritatea cazurilor. Dializa este necesară la mai puțin de jumătate din pacienți.

SULFONAMIDELE ANTIBACTERIENE

Tabloul clinic de NTIA apare după utilizarea sulfametoxazolului singur sau asociat trimetoprimului în produsul cotrimoxazol (Septrin, Bactrim, Biseptol etc). În mod caracteristic, la câteva zile după începerea tratamentului, bolnavii fac febră, mialgii, artralgii și erupții cutanate. Ocazional apar adenopatii. Eozinofilia este prezentă.

Sedimentul urinar: leucocite (printre care numeroase eozinofile) și hematii; proteinuria nu depășește 2g/zi.

Nivelul IgE este crescut și testul de transformare blastică a limfocitelor la cotrimoxazol este pozitiv. Evoluează frecvent cu insuficiență renală, este severă și necesită dializă temporară. Biopsia renală relevă în infiltratul inflamator numeroase eozinofile. Într-un număr redus de cazuri s-au observat granuloame necazeoase interstițiale.

Tratamentul constă în oprirea imediată a drogului, dializă și administrarea corticosteroizilor. Cazurile tratate cu prednison 0,75-1 mg/kg corp pe zi au obținut o vindecare mai rapidă.

Diureticele

Dintre diuretice, sulfonamidele sunt cel mai frecvent implicate în patogeneza NTIA, clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemidul ocupând primele locuri. În număr redus de cazuri s-au citat accidente după triamteren și tycrinafen. Majoritatea cazurilor prezentau leziuni glomerulare de tip proliferativ și sindrom nefrotic.

Tabloul clinic este tipic pentru o reacție de hipersensibilizare: debut brusc, febră, erupție cutanată și artralgii. Eozinofilia este importantă și prezentă în toate cazurile. Insuficiența renală este severă și necesită dializă. Bolnavii recuperează integral.

Tratamentul constă în oprirea diureticului incriminat și înlocuirea lui, mai târziu, cu acidul etacrinic, diuretic care până în prezent nu a provocat NTIA. Corticosteroizii accelerează vindecarea.

AMFOTERICINA B

Agent activ în tratamentul infectiilor fungice, nefrotoxicitatea sa rămâne o complicație importantă, afectând 90% din pacienții ce primesc cura terapeutică completă. Afectează funcția tubulară și poate induce apariția IR. La nivel celular amfotericina B formează complexe intramembranare cu colesterolul, formând pori ce cresc permeabilitatea pentru solviți cu greutate moleculară mică.

TETRACICLINELE

Au efect antianabolic care poate agrava azotemia si hiperkaliemia la pacienti cu IR.

ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) au devenit principala cauză de NTIA medicamentoasă. Ele produc următoarele modificări renale: retenție de Na și H_2O; hiperpotasemie hiporeninemică hipoaldosteronică; insuficiență renală acută; NTIA alergică; NTIA cu sindrom nefrotic; NTIA fără sindrom nefrotic; sindrom nefrotic fără NTIA; necroză papilară.

AINS reduc filtratul glomerular, cresc retenția de Na și H_2O, provoacă hiperpotasemie hiporeninemică hipoaldosteronică, măresc permeabilitatea glomerulară pentru proteine și induc, la persoanele susceptibile, modificări glomerulare și tubulointerstițiale secundare blocării sintezei de prostaglandine datorită inactivării ciclooxigenazei. Macrofagele bolnavilor își reduc drastic producția de prostaglandine după expunerea la AINS; în aceste condiții proliferarea limfocitelor și sinteza de limfokine scapă de sub control. Pe de altă parte, blocarea ciclooxigenazei și a sintezei de prostaglandine dirijează acidul arahidonic exclusiv pe calea producției de leukotriene și lipoxine. Absența pros-

taglandinelor crește amoniogeneza renală și acumularea acestuia în interstițiul renal. AINS amplifică nivelul limfokinelor, leukotrienelor, lipoxinelor și al amoniacului la nivelul rinichiului. Limfokinele, leukotrienele și lipoxinele cresc permeabilitatea capilară și coeficientul de ultrafiltrare glomerulară a proteinelor (realizându-se, în unele cazuri, proteinurii de peste 3,5 g/zi cu SN ! !). Leucotrienele și lipoxinele exercită un puternic efect chemotactic asupra limfocitelor, eozinofilelor și polimorfonuclearelor, ducând la formarea infiltratului inflamator interstițial. Amidarea componentei C3 de către amoniac activează calea alternă a complementului seric care, la rândul ei, sporește, prin chemotactism, infiltratul inflamator interstițial.

Tulburările funcționale renale (scăderea filtratului glomerular, IRA) sunt frecvente și determinate de scăderea sintezei de prostaglandine PGE și PGF. În condițiile declanșării unor reflexe vasoconstrictoare arteriale renale (deshidratare, tratamente diuretice, scăderea volumului efectiv circulant în insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindromul nefrotic etc.), răspunsul normal vasodilatator renal mediat de PGE și PGF dispare și provoacă scăderea filtratului glomerular și ischemie corticală renală, eventual urmată de IRA. Deoarece PGE este implicată în secreția reninei, AINS provoacă hiperpotasemie prin scăderea nivelurilor reninei și aldosteronului. Retenția apei este secundară creșterii reabsorbției clorului la nivelul ansei ascendente Henle și a apei la nivelul tubului colector, unde acțiunea ADH-ului rămâne neantagonizată de PGE. Modificările funcționale sunt mai frecvente la bolnavii cu insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic și la toți aceia care, din diverse motive, au deficit de sodiu.

NTIA secundară AINS are câteva particularități care o diferențiază de celelalte NTIA: este mai frecventă la vârstnici; rareori produce febră, erupții alergice, eozinofilie sau hematurie și eozinofilurie; asociază adesea sindrom nefrotic. Principala manifestare clinică rămâne IRA oligurică sau nonoligurică. Frecvența ridicată a NTIA la vârstnici (majoritatea cazurilor fiind cuprinse între 50-80 de ani) se explică prin utilizarea, într-o mai mare proporție de către vârstnici, a AINS.

Substratul *anatomopatologic* al sindromului nefrotic îl reprezintă, în toate cazurile, glomerulopatia cu leziuni minime. Examenul microscopic optic clasic și în imunofluorescență nu evidențiază modificări glomerulare. Microscopia electronică relevă fuziunea și aplatizarea pedicelelor podocitare. Aceste modificări sunt provocate de limfokinele secretate de limfocite și amintesc de un tablou histologic asemănător, întâlnit în sindromul nefrotic din boala Hodgkin. Majoritatea datelor pledează în favoarea participării componentei celulare a imunității. Obligatorie este prezența necrozelor papilare.

Având în vedere multitudinea modificărilor renale provocate de AINS, diagnosticul de NTIA necesită pentru confirmare **puncția biopsie renală.** În NTIA fără sindrom nefrotic leziunile glomerulare lipsesc, iar interstițiul renal conține infiltrat inflamator format din eozinofile și limfocite. În NTIA cu sindrom nefrotic leziunile glomerulare sunt de tip minimal și evidențiabile exclusiv cu ajutorul microscopiei electronice. Infiltratul inflamator este redus și format preponderent sau exclusiv din limfocite T citotoxic-supresoare.

Din punct de vedere clinic, în NTIA cu sindrom nefrotic edemele, proteinuria și IRA oligo sau nonoligurică apar la mai multe luni de la începerea tratamentului. În majoritatea cazurilor lipsesc febra, erupția cutanată, eozinofilia și eozinofiluria. În NTIA fără sindrom nefrotic debutul survine după un interval scurt de utilizare a AINS, iar frecvența febrei, a erupției cutanate, a eozinofiliei și a eozinofiluriei este ridicată.

Tratamentul constă în întreruperea AINS; reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică; hemodializa. Funcția renală se reface lent, iar sindromul nefrotic se remite după 4-6 săptămâni. Cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt tratate cu corticosteroizi. Se administrează prednison 0,5-0,7 mg/kg/zi timp de 10-14 zile.

ANALGEZICELE

Glafeninul, antrafeninul și floctafeninul pot produce IRA determinată de efectul direct toxic al medicamentului și, ocazional, de NTIA.

ALLOPURINOLUL

NTIA se instalează în medie la 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu doze medii (200-300 mg pe zi) de allopurinol (Zyloric, Milurit etc.). Majoritatea bolnavilor au boli renale preexistente și dezvoltă reacții de hipersensibilizare exprimate clinic prin febră, erupție cutanată și artralgii. Numărul de eozinofile în sânge și urină este crescut. IRA evoluează sever și necesită dializă. Spre deosebire de alte NTIA, în 2/3 din cazuri se instalează o formă severă de hepatită acută: nivelul TGO și TGP depășește 1000 U.I./l, bilirubina variază între 5-10 mg%. Decesul survine în 1/5 din cazuri, datorită insuficienței hepatice sau renale acute, stării septice sau a hemoragiilor digestive superioare. Tratamentul cu corticosteroizi a oferit rezultate neconcludente.

SULFINPIRAZONA

Sulfinpirazona (Anturan), substanță cu efect antiagregant trombocitar și uricozuric, a provocat rar NTIA cu mecanism imunoalergic. Bolnavii au prezentat febră, artralgii, vărsături, dureri abdominale și eozinofilie periferică. Eozinofiluria este constantă. IRA este de tip oligo sau poliuric. Infiltratul inflamator interstițial renal conține eozinofile.

CIMETIDINA

A fost asociată câtorva cazuri de NTIA. Mecanismul patogenic este imunologic. Bolnavii prezintă febră, mialgii, artralgii, eozinofilie și eozinofilurie; PBR demonstrează existența unui infiltrat inflamator format preponderent din limfocite, plasmocite și eozinofile.

FENINDIONA

Anticoagulant, rareori evoluează cu NTIA. Leziunile renale și manifestările clinice sunt secundare hipersensibilizării bolnavului. Tablou clinic-paraclinic de NTIA; uneori se instalează icter, iar testele de citoliză hepatică sunt pozitive. IRA este frecvent de tip oliguric. Datorită bolilor de bază, 1/3 din cazuri nu pot fi recuperate. Tratamentul constă în dializă și reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică.

NTIA PROVOCATE DE INFECȚII SISTEMICE

Infecțiile produc două categorii de modificări renale: prin colonizare directă și prin hipersensibilizare. Acest capitol tratează numai NTIA secundare hipersensibilizării din infecțiile sistemice.

1. Definiție

NTIA secundară infecțiilor sistemice reunește un grup de modificări renale caracterizate prin apariția unui infiltrat inflamator interstițial, în absența oricărui agent infecțios identificat local.

2. Etiologie

Dintre bacterii, streptococul b-hemolitic a fost cel mai frecvent incriminat în patogeneza NTIA.

Tabel IV: Etiologia NTIA din infecții sistemice

Virusuri	*Bacterii*	*Ciuperci*
– Virusul Epstein-Barr	– Streptococul	– Candida albicans
– Virusul citomegalus	– Bacilul difteric	
– Virusul B al hepatitei	– Brucella	
– Virusul febrei pătate a munților Stâncoși	– Leptospira	
	– Spirocheta	
– Virusul pojarului	– Legionella pneumophila	

3. Patogenie

Antigenele virale sau bacteriene se fixează în interstițiul renal, unde stimulează formarea anticorpilor și a CIL (complexe imune locale). Aceleași antigene sensibilizează limfocitele T. În urma agresiunii imunologice sau/și datorită cuplării antigenelor infecțioase, MBT devine antigenică și incită formarea anticorpilor anti-MBT. În unele cazuri s-au detectat antigene infecțioase în interstițiul renal.

4. Anatomie patologică

Infiltratul inflamator interstițial este format preponderent din limfocite, plasmocite și eozinofile. Participarea polimorfonuclearelor neutrofile este redusă. Infiltratul se dispune în jurul vaselor de sânge sub forma unor manșoane circulare, îndeosebi la joncțiunea cortico-medulară.

5. Manifestările clinice sunt dominate de instalarea bruscă a IRA la câteva zile de la contactarea infecției. Tulburările funcției renale sunt mai severe în leptospiroză, bruceloză și candidoză și rareori apar la mai mult de 14 zile de la debutul infecției. Insuficiența tubulară este constant prezentă. Tubii pierd temporar capacitatea de concentrare și de acidifiere a urinei. IRA este de tip oligo sau nonoliguric.

6. Explorările paraclinice evidențiază hematurie, leucociturie și proteinurie prin 2g/zi. Beta-2-microglobulina este constant prezentă printre proteinele urinare.

7. Diagnosticul este sugerat de instalarea IRA și a semnelor de insuficiență tubulară la câteva zile de la debutul infecției. PBR stabilește diagnosticul.

8. Diagnosticul diferențial

Se face cu alte cauze de IRA asociată infecței: glomerulonefrita acută difuză proliferativă cu semilune glomerulare; NTIA provocată de antibiotice; cu NTIA datorate infectiilor renale directe – pielonefritele. In acest ultim caz, leziunile la nivelul parenchimului renal constau din infiltrate interstițiale cu neutrofile. În tabel redăm criteriile de diagnostic diferențial între NTIA provocată de infecții și GNDA.

Tabel V: Criteriile de diagnostic diferențial

	NTIA infecțioasă	Glomerulonefrita acută difuză
Interval liber	7-10 zile	14-21 zile
Afectare glomerulară absentă	absentă	prezentă
Afectare interstițială prezentă	prezentă	moderată
Eozinofile în infiltrat	30%	absente
Eozino-filurie	prezentă	absentă
HTA	rareori	frecventă
IRA	rareori; oligo- sau non–oligurică	oligurică-anurică

9. Prognosticul este favorabil, în majoritatea cazurilor recuperarea fiind integrală.

10. Tratamentul constă în eradicarea infecției prin măsuri medicale și, eventual, chirurgicale. Dintre antibiotice se vor evita cele frecvent incriminate în NTIA medicamentoase (rifampicină, meticilină etc.). Corticosteroizii sunt contraindicați. Cazurile cu IRA vor fi dializate până la restabilirea funcției.

NTIA ÎN CADRUL VASCULITELOR

Principalele vasculite care asociază leziuni tubulointerstițiale sunt: LES; Sclerodermie sistemică; Sindromul Sjögren; Granulomatoza Wegener. Leziunile tubulointerstițiale acompaniază afectarea glomerulară, rareori evoluând ca o entitate separată (sindroame de insuficiență tubulară proximală sau distală sau IRA). Coafectarea tubulointerstițială agravează prognosticul nefropatiei și creează probleme terapeutice suplimentare.

În LES, frecvența leziunilor tubulointerstițiale este de 50-60%. În majoritatea cazurilor, leziunile tubulointerstițiale sunt asociate tipului difuz proliferativ de glomerulopatie. În serul bolnavilor s-au identificat anticorpi anti-MBT și limfocite T sensibilizate împotriva antigenelor tubulare. O semnificație deosebită o au depozitele granulare formate din c1q, C3, c4b, igg, igm și iga prezente atât în MBT, cât și în peretele capilarelor peritubulare. Peritubular și interstițial s-au observat numeroase limfocite și mononucleare. Studii imunohistochimice și în culturi de țesuturi au demonstrat că limfocitele T sunt sensibilizate față de antigenele tubulare și că în stadiile active ale bolii raportul T4/T8 crește în infiltratul inflamator interstițial.

Clinic, bolnavii prezintă grade variabile de acidoză tubulară, mai frecvent de tip II, distală, hiperpotasemică. Proteinuria este moderată, sub 2 g/zi, de tip tubular. Într-un număr redus de cazuri s-a înregistrat IRA oligurică, severă, care a necesitat dializă.

În sindromul Sjögren, modificările tubulointerstițiale depășesc ca frecvență și gravitate leziunile glomerulare. Aceste modificări se înscriu în contextul mai larg de agresiune imunologică împotriva structurilor tubulare lacrimale, salivare, pancreatice, renale etc. caracteristice sindromului Sjögren. În MBT se găsesc structuri antigenice comune, indiferent de organul gazdă, legate de îndeplinirea unor funcții similare, de exemplu de transport al sodiului și al apei prin MBT. Împotriva acestor antigene se produce sensibilizarea limfocitelor B și T la persoanele susceptibile genetic. S-au găsit limfocite T citotoxice cross-reactante față de hepatocite și celulele tubulare renale, precum și anticorpi antiductali. Rolul patogen al limfocitelor T este sugerat de caracterul asemănător al infiltratului inflamator aceluia observat în rejetul cronic al transplantului renal sau în nefropatia autoimună experimentală cu leziuni mediate celular. Examenul microscopic în imunofluorescență a relevat prezența unor depozite granulare formate din C3, IgG si IgM sugestive pentru CI formate și dispuse în MBT și în interstițiul renal.

Explorările paraclinice demonstrează că 40-50% dintre bolnavi au diverse grade și tipuri de insuficiență tubulară, cel mai adesea de tip II distal. În acest tip de insuficiență tubulară se înregistrează poliurie rezistentă la ADH sau la încărcarea cu NaCl și acidoză datorită incapacității tubului de a secreta protoni. Litiaza renală și nefrocalcinoza sunt consecința creșterii eliminării de calciu, în condițiile unui nivel redus al citratului urinar. Tipul II, proximal, de acidoză tubulară este întâlnit mai rar și recunoaște drept cauză scăderea reabsorbției proximale de bicarbonat. În mod caracteristic în acest tip de acidoză, bolnavii prezintă glicozurie, fosfaturie, uricozurie și aminoacidurie. Nefrocalcinoza și litiaza renală survin rar, datorită excreției crescute de citrat, principalul chelator al calciului urinar. Tipul III (mixt) și tipul IV (distal hiperpotasemic) sunt rar întâlnite. Frecvența glicozuriei și a fosfaturiei este de 10%, a proteinuriei de tip tubular de 20%, iar un număr neprecizat de cazuri prezintă osteoporoză, osteomalacie, nefrocalcinoză și litiază renală. IRA a fost rar semnalată.

Tratamentul NTIA secundare vasculitelor constă în administrarea corticosteroizilor în doze de 0,7-1 mg/kg timp de 14-21 zile, după care doza de atac este scăzută cu 10% pe săptămână până la un nivel de 10 mg/zi, care este menținut timp de 6-12 luni.

NTIA SECUNDARĂ TRANSPLANTULUI RENAL

În cursul rejetului accelerat și mai ales în rejetul acut celular s-a constatat că interstițiul rinichiului transplantat conține limfocite T și B, macrofage, monocite, celule NK și neutrofile. Infiltratul inflamator este situat inițial perivascular și format din limfocite T8 citotoxice, macrofage și câteva limfocite NK. Cu timpul, infiltratul se extinde în interstițiu, își schimbă compoziția, macrofagele și neutrofilele căpătând o pondere tot mai mare. În formele severe și ireversibile ponderea limfocitelor T helper rămâne ridicată, cu dirijarea infiltratului inflamator spre MBT.

Manifestările clinice constau în stare subfebrilă și anurie, dureri în loja lombară. În forma de rejet tardiv tensiunea arterială crește progresiv.

Testele de laborator indică creșterea progresivă a creatininemiei și proteinuriei uneori nefrotică.

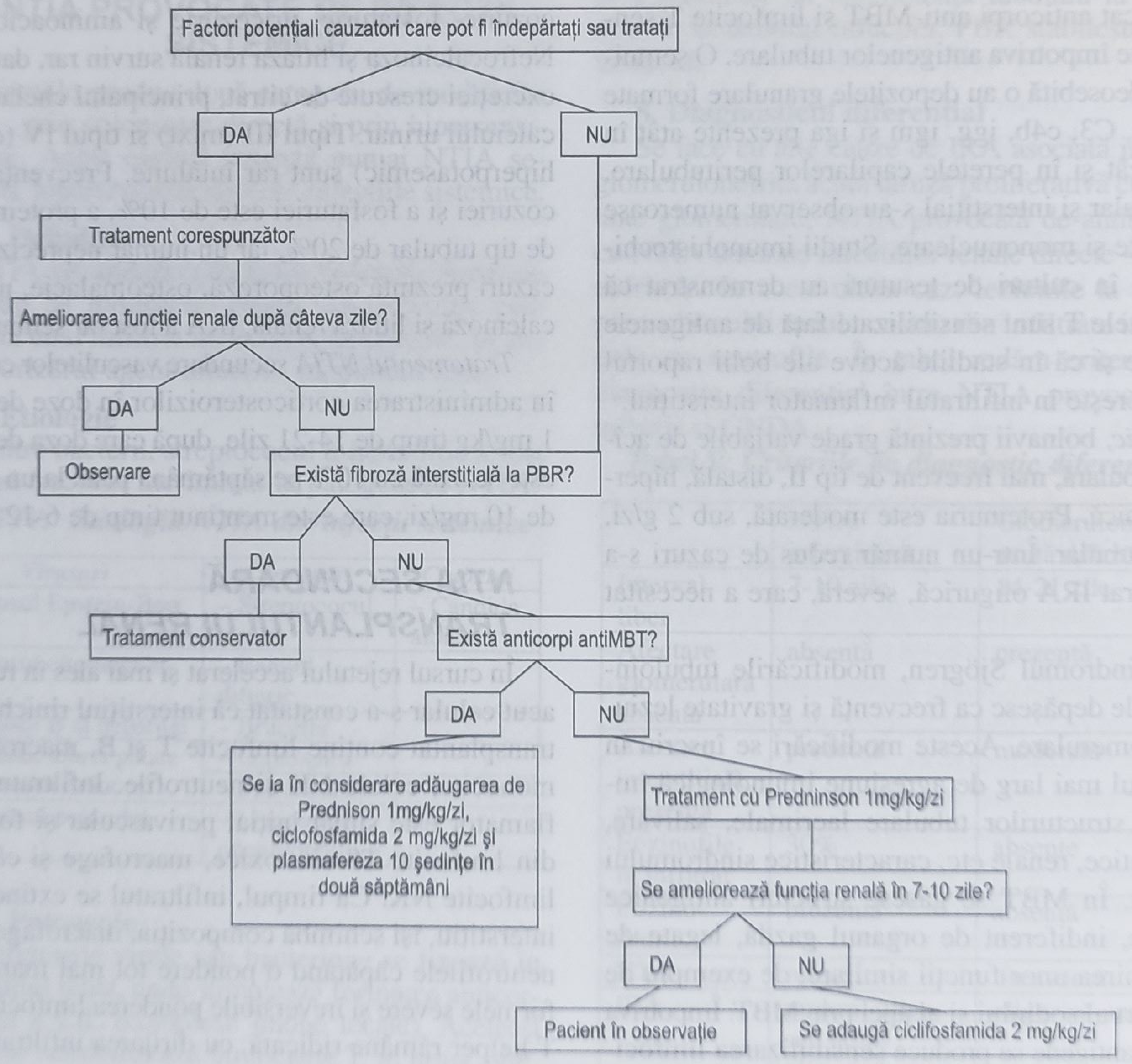
Diagnosticul este sugerat de creșterea progresivă a creatininei sanguine la un bolnav recent transplantat și tratat cu doze adecvate de ciclosporină. PBR aspirativă cu ac fin furnizează elemente utile diagnosticului.

Tratamentul constă în corticosteroizi, ciclosporină, azatioprină sau anticorpi monoclonali OKT3.

NTIA IDIOPATICĂ

În 10-20 % din NTIA diagnosticate bioptic etiologia nu poate fi precizată. Examenul clinic, ancheta toxicologică, testele bacteriologice și imunologice nu reușesc să identifice cauza NTIA. Lipsesc semnele clinice și paraclinice care să sugereze hipersensibilizarea bolnavilor. Într-un număr extrem de mic de cazuri s-au constatat eozinofilie, creșterea nivelului Ig E și depozite granulare formate din IgM, IgG, C3 de-a lungul MBT. În sedimentul urinar sunt prezente leucocite, eritrocite și cilindrii leucocitari. Proteinuria este moderată. IRA se prezintă mai frecvent sub aspect oliguric. Evoluția, în majoritatea cazurilor, este favorabilă. Corticosteroizii accelerează vindecarea. În cadrul NTIA idiopatice s-au izolat două subgrupe de cazuri: una cu afectare glomerulară și alta cu asocierea uveitei (sindrom oculo-renal sau nefropatie tubulo-interstițială și uveită – (NTIU) caracterizat prin: uveită anterioară, leziuni interstițiale renale granulomatoase și răspuns bun la corticosteroizi; evoluție ca IRA cu diureză păstrată).

Luând în considerare factorii potențiali cauzatori ai NIA, Brenner și colaboratorii, în „Therapy in Nephrology and Hypertension"-2ed., au inițiat un algoritm pentru tratamentul acestor boli. Corticosteroizii inhibă răspunsul imun prin multiple mecanisme, cum ar fi: stabilizarea membranelor lizozomale, reducerea factorului (NF)-K_β, scăderea trascripției unor citokine interleukina: IL-1, IL-2, IL-6, gama interferonul, TNFα. Există așadar o bază științifică pentru folosirea acestora în NIA. Sunt în curs de evaluare noi metode de atenuare a fibrozei, cum ar fi pirfenidona și ST1571.



NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIȚIALE CRONICE (NTIC)

Afecțiunile tubulointerstițiale cronice sunt localizate exclusiv tubular (defecte de transport tubular renal sau tubulopatii) sau lezează initial interstitiul renal, dar se exprimă clinic prin leziuni tubulare secundare (nefropatii tubulointerstițiale cronice).

TUBULOPATII CRONICE

Sunt sindroame congenitale sau dobândite, care afectează funcțiile sistemului tubular renal. Congenitale (majoritatea) sau dobândite, simptomatologia este identică în ambele cazuri.

Caracteristici generale: afectarea transportului tubular determină pierderea urinară în exces a substanțelor filtrate glomerular.

1. Tulburări ale transportului hidrocarbonaților (HC)

Glicozuria (melituria) rezultă fie din defecte de transport tubular proximal fie, mai frecvent, din aport crescut, secundar tulburărilor metabolismului hidrocarbonatelor (exemplu – diabetul zaharat).

Pentozuriile: meliturii prin aport crescut, clinic benigne.

Pentozuria esențială – boală congenitală cu transmitere autosomal-recesivă; frecventă la evrei; tulburare a metabolismului acidului glicuronic: scăderea xilitol-dehidrogenazei NADP - linkate - xiluloza nu mai este convertită în xilitol; în urină se elimină 1-4 g L-xiluloză/zi.

Aportul excesiv de fructe proaspete sau uscate duce la o excreție crescută de L-arabinoză și L-xiloză.

In distrofiile musculare, eliberarea crescută de pentoză din mușchi se poate însoți de creșterea ei în urină.

Fructozuria esențială – boală autosomal recesivă: scăderea activității fructokinazei, enzima responsabilă de fosforilarea fructozei la C1.

Glicozuria renală: tulburări congenitale ale transportului hexozelor care nu sunt determinate de tulburări ale metabolismului HC.

a. Glicozuria primară renală

Defect fie la nivelul marginii în perie, fie de reabsorbție tubulară a glucozei. Constă în glicozurie constantă fără hiperglicemie, cetoză sau alte meliturii. RFG și absorbția intestinală a hexozelor sunt normale. Transmiterea este autosomal recesivă.

Tipul A: scădere atât a pragului renal pentru glucoză, cât și a ratei de reabsorbție maximală a glucozei (Tm). Se caracterizează prin glicozurie masivă la o glicemie scăzută; din punct de vedere patogenic, tipul A reprezintă o reducere a numărului de situsuri membranare de transport. Face parte din tubulopatiile complexe (exemplu - sindromul Fanconi).

Tipul B: scăderea pragului renal pentru glucoză; Tm este normal. Se caracterizează prin glicozurie mică la o glicemie scăzută, dar reabsorbția glucozei este crescută. Reprezintă o scădere a afinității cărăușului pentru glucoză. Tipul B este, de obicei, un defect izolat, diferențierea se face după perfuzie cu glucoză.

Clinic, glicozuria apare de la naștere, nu se însoțește de manifestări clinice sau de poliurie.

Diagnosticul diferențial se face cu diabetul zaharat și cu alte meliturii. Testul de toleranță la glucoză este normal în glicozuria renală. Nu este necesar tratament.

b. Malabsorbția de glucoză-galactoză

Se manifestă la nivel intestinal (jejunal); transportul renal este putin afectat. G glicozurie mică (de tip B, cu scăderea pragului renal pentru glucoză); fara galactozurie.

Clinic: diaree după alimente bogate în HC. Boala poate mima deficiența de dizaharidază.

2.Tulburări ale transportului aminoacizilor

Generalități

Aminoacizii (aa) se reabsorb în tubii proximali prin cinci sisteme diferite de transport, în funcție de tipul de aa: - aminoacizi ciclici și glicină; – aminoacizi neutri și glicină; – aminoacizi dibazici; – aminoacizi dicarboxilici; – beta aminoacizi.

Aminoaciduria renală se datorează efectelor de transport tubular, determinate de afectarea unuia din situsurile comune. Aminoaciduria poate rezulta și prin aport crescut (hiperaminoacidemie prerenală), de exemplu în fenilcetonurie, histidinemie, hemocistinurie, hiperglicinemie cetozică.

Cistinuria

Caractere generale – este un defect de transport al aa dibazici la nivelul celulelor epiteliale tubulare renale și al tractului gastro-intestinal. Se transmite autosomal recesiv și este mai frecventă la bărbat. Aa ce conțin sulf (ornitină, arginină, lizină) sunt excretați în exces; solubilitatea scăzută a cistinei favorizează formarea de calculi.

Există cinci forme:

– hipercistinuria izolată;

– cistinuria tip I: absența transportului intestinal al cistinei, lizinei și argininei; excreție urinară normală a aa dibazici;

– cistinuria tip II: absența transportului intestinal al lizinei; aminoacidurie dibazică;
– cistinuria tip III: transport intestinal normal; hipersecreție urinară de aa dibazici;
– cistin-lizinuria.

Mecanism: afectarea sistemului de transport comun al cistinei și aa dibazici.

Clinic: litiaza cu complicațiile ei.

Diagnosticul diferențial cu alte forme de litiază, prin analiza chimica a calculului.

Tratament:
– evitarea alimentelor cu metionină (din care rezultă cistina); – dieta hiposodata (50mmol/zi) asociată sau nu cu diuretice.
– cură de diureză (cel puțin 4 litri pe zi), alcalinizarea urinei la ph > 7,5 (bicarbonat, citrat, inhibitori de anhidrază carbonică);
– administrarea de D-penicilamina 1-3 g/zi în mai multe prize (multiple efecte secundare), fiind antagonist al piridoxinei se va asocia cu vitamina B6(50-100mg/zi);
– Alpha-mercaptopropionilglicina: mai eficace, cu efecte scundare mai reduse.

Hipercistinuria – este o afecțiune autosomal recesivă cu excreție urinară crescută de cistină, dar excreție normală de lizină, ornitină, arginină. Reabsorbția tubulară a cistinei este scăzută. Cantitatea eliminată urinar este mai mică decât în cistinurii și bolnavii nu fac niciodată litiază. Clinic este asimptomatică.

Hiperaminoaciduria dibazică – este o tulburare a transportului aa dibazici în membrana bazolaterală a celulelor intestinale și tubulare renale. Se asociază cu intoleranță la proteine, cu hiperamoniemie și scăderea producției de uree datorită unui defect de transport hepatic al aa dibazici, datorită deficienței de arginină și ornitină.

Tratament: suplimentarea cu aminoacizi dibazici.

Iminoglicinuria – este o afecțiune benignă congenitală, autosomal recesivă, determinată de alterarea proteinei de transport membranar comun care leagă selectiv L-prolina, hidroxi-L-prolina și glicina. Mecanismele de transport separat ale fiecărui aminoacid nu sunt alterate. Nu necesită tratament.

Boala Hartnup – tulburare a transportului intestinal și renal tubular de aa neutri: alanină, serină, treonină, asparagină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină, citrulină.

Se transmite autosomal recesiv. Acești aminoacizi se excretă în cantități crescute în urină și scaun.

Patogenie: La nivel renal este afectat sistemul de transport tubular comun al aa neutri. Aminoaciduria este masivă. Descompunerea de către bacterii a triptofanului duce la eliminare urinară și în scaun de indican și acid indolacetic.

Clinic: malabsorbția aa, în special a triptofanului și alterarea conversiei sale în nicotinamidă și kinureină determină rash fotosensibil similar celui din pelagră, atacuri de ataxie cerebrală, simptome neuropsihice, delir.

Diagnosticul diferențial se face cu pelagra, care nu are aminoacidurie și nici indicanurie. Pentru confirmarea diagnosticului se solicită cromatografie bidimensională pe hârtie a 10-20ul de urină, prelevată din urina/24h, colorată cu ninhidrină.

Tratament: nicotinamidă oral, evitarea expunerii la soare, neomicină p.o.pentru a reduce absorbția indolilor, regim bogat în proteine.

Hiperaminoaciduria dicarboxilică – afecțiune autosomal recesivă; aa glutamic și aspartic nu sunt absorbiți la nivel jejunal și tubular renal (prin supraproducție renală tubular si defect de reabsorbție tubulară), rezultând o secreție tubulară a acestuia.

Clinic: hipoglicemie datorită absenței acestor aminoacizi-cheie în gluconeogeneză.

Tratament cu glutamat și aspartat.

Beta-aminoaciduria – secundară producției crescute din catabolismul timidinei.

3. Tulburări ale transportului fosfaților

Pot duce la hipofosfatemie cu hiperfosfaturie sau hiperfosfatemie cu hipofosfaturie.

Rahitismul primar hipofosfatemic

Generalități

Se transmite X-linkat. Asociază: hiperfosfaturie, rahitism, nanism. Reabsorbția tubulară netă de fosfați este scăzută chiar la nivele serice scăzute ale fosfaților, datorită absenței proteinei de transport tubular sau a situsului de legare de la nivelul TCP. PTH seric este normal, de aceea nu apare hiperparatiroidism secundar.

Laboratorul evidențiază: fosfat seric scăzut, calciu seric normal sau ușor scăzut, fosfatază alcalină mai puțin crescută decât în rahitismul secundar deficienței nutriționale de vitamina D.

Clinic – copiii dezvoltă rahitism, în special la nivelul membrelor inferioare: coxa vara, genu valgum, deformări pelvice; asociază deficiență de dentină, frunte proeminentă, punte nazală lărgită, nanism.

Tratamentul constă în suplimentare orală cu fosfați 1-4 g/zi administrați la 4 ore interval și vitamina D în doze mari (20.000-100.000 UI/zi) sau $1,25(OH)_2D_3$ 1 mg/zi.

Rahitismul dependent de vitamina D

Definiție: afecțiune transmisă autosomal recesiv; determinată de deficiența de 25(OH) vitamina D-1-α hidroxilază, cu producerea unor cantități insuficiente de $1,25(OH)_2D_3$.

Clinic și paraclinic după luna a 3-a, apar: slăbiciune musculară, hiperparatiroidism (secundar hipocalcemiei), hipocalcemie, aminoacidurie.

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte forme de rahitism.

Tratamentul se face cu $1,25(OH)_2D_3$ -1 mg/zi.

Există și tipul II în care $1,25(OH)_2D_3$ este crescută, dar cu rezistența organelor țintă la vitamina D. Tratamentul se face cu doze foarte mari de $1,25(OH)_2D_3$ (6-20 mg/zi).

Rahitismul hipofosfatemic al adultului

Bolnavii dezvoltă rahitism între 15-60 ani. Patogenia este necunoscută, dar pare a fi implicată hiperfosfaturia renală. Tratamentul se face cu fosfați oral și vitamina D în doze mari.

Rahitismul oncogen

Condiții de apariție: neoplazii osoase sau de Țesuturi moi, displazia fibroasă, neurofibromatoza, hemangiomul scleros, hemangiomul cavernos, tumorile cu celule gigante pot asocia hipofosfatemie, probabil în legătură cu anumite substanțe necunoscute elaborate de tumoră (hipofosfatemia dispare după excizia tumorii).

Examenele de laborator: PTH seric normal, aminoacidurie absentă, calciu seric normal, nivelul seric al $1,25(OH)_2D_3$ scăzut.

Tratamentul constă în excizia tumorii; în cazurile cu metastaze: fosfați oral și vitamina D.

Rahitismul hipofosfatemic cu hipercalciurie: tulburarea primară este pierderea renală tubulară de fosfați, cu creșterea sintezei de $1,25(OH)_2D_3$ care produce o creștere a absorbției intestinale de calciu și a excreției urinare de calciu. Tratamentul se face cu fosfați per os, ceea ce scade $1,25(OH)_2D_3$, deci scade și calciuria.

Pseudohipoparatiroidismul

Se caracterizează prin nanism, facies rotund, gât scurtat, scurtarea metacarpienelor și metatarsienelor 4 și 5, strabism, cataractă, calcificări subcutanate, retardare mentală, tetanie hipocalcemică. Concentrația PTH seric este crescută, dar există rezistența organelor țintă la PTH. Transmiterea este X-linkată.

Examenele de laborator evidențiază hiperfosfatemie, hipocalcemie, PTH seric crescut.

Unii pacienți au concentrații serice de fosfor și calciu normale; această afecțiune se numește pseudo-pseudohipoparatiroidism.

4. SINDROMUL FANCONI

Definiție: tubulopatie complexă caracterizată prin hiperexcreție urinară de aminoacizi (din toate clasele), fosfat, bicarbonat, Ca, K, alți ioni și proteine cu GM < 50.000 D, acidoză tubulară renală și poliurie vasopresin-rezistentă, rahitism, osteoporoză, nanism, hipokalemie. Reabsorbția tuturor substanțelor transportate la nivel proximal este redusă; secreția netă de acid paraaminohipuric este deficitară.

Etiologie

Cauze *congenitale* ale sindromului Fanconi: cistinoza infantilă, a adolescentului, a adultului; sindromul oculocerebrorenal Löwe; tirozinemia; galactozemia; glicogenoza (sindromul Fanconi-Bickel); boala Wilson; intoleranța la fructoză; sindromul nefrotic; idiopatic: al copilului, al adultului.

Cauze *nongenetice* ale sindromului Fanconi: după transplant renal; tromboză de venă renală; sindrom Sjögren; hiperparatiroidism; depleție de potasiu; sindrom nefrotic; carcinom pancreatic; deficiență de vitamina D;

– nefrită interstițială (cu anticorpi anti-membrană bazală tubulară); intoxicații cu metale grele: cadmiu, mercur, mercuriale organice, plumb, uraniu, cupru; toxine chimice: salicilat, nitrobenzen, acid malic, metil-3-crom, tetracicline expirate, izofosfamidă.

Patogenia – două mecanisme fundamentale:

– lezarea membranelor tubulare cu reabsorbție incompletă a solviților;

– metabolismul intracelular al celulelor tubulare renale produce energie insuficientă pentru a asigura transportul substanțelor; diverse substanțe „toxice" pot altera metabolismul celular: fructozo-1-fosfat, galactoză-1-fosfat, cupru, metale grele.

Clinica

Debut în copilărie (forma infantilă) sau în a 3-a – a 4-a decadă de viață (forma adultului): la copii apar semne clinice datorate hipokalemiei: deficit de creștere, anorexie, vărsături, slăbiciune musculară cu febră musculară; adulții prezintă slăbiciune musculară și dureri osoase, în special vertebrale. Evoluția – în ambele cazuri – este spre uremie. În majoritatea cazurilor, sindromul Fanconi este asociat cu afecțiuni sistemice.

Manifestările clinice ale sindromului Fanconi depind de etiologie.

– **Cistinoza nefropatică infantilă** debutează la 9-14 luni cu poliurie, polidipsie, constipație, febră recurentă (datorită deshidratării), rahitism și nanism. Ulterior, apar: paloare tegumentară, fotofobie, hipopotasemie cu slăbiciune musculară, rahitism sever datorită acidozei, hipofosfatemiei, tulburărilor metabolismului vitaminei D.

În lizozomii tuturor țesuturilor există depozite crescute de cistină, dar relația cauzală cu tubulopatia nu este cunoscută. Evoluția este către uremie la vârsta de 7-10 ani.

Cistinoza adolescentului: sindromul Fanconi apare la vârsta de 10-20 ani și manifestările clinice

sunt mai atenuate. Evoluează de asemenea către uremie.

Studii în vitro au arătat posibilitatea dislocării cistinei de către: cisteamina, fosfocisteamina, panthetină, acid ascorbic. Cisteamina în lizozomi se combină cu cisteina formând disulfitul mixt cisteina-cisteamina, care poate părăsi lizozomii. Efectul pozitiv al cisteaminei(Cystagon), în reducerea și încetinirea progresiei IRC a fost confirmat.

Galactozemia este produsă de deficiența de transferază; se caracterizează prin hepatomegalie și icter prezente încă de la naștere; evoluție cu cataractă, vărsături, inaniție, ciroză; sindromul Fanconi dispare după restricția alimentară de galactoză.

Intoleranța ereditară la fructoză este produsă de deficiența de beta-fructozo-aldolază, cu blocarea conversiei de fructozo-1-fosfat în gliceraldehidă. Se manifestă clinic la câteva minute după ingestia de fructoză.

Tirozinemia debutează din copilărie cu tulburări de creștere, afectare hepatică, cataractă, hipoglicemie (datorită hipertrofiei celulelor insulare), retardare mentală. Afectarea hepatică precede sindromul Fanconi. Enzima afectată este fumaril-acetoacetat-hidrolaza, care convertește acizii fumaril-acetoacetic și succinil-acetoacetic în fumarat, succinat și acid acetoacetic. Nivelul enzimei este redus, consecința fiind excreția de cantități crescute de succinil-acetoacetat.

Boala Wilson poate asocia un sindrom Fanconi cu bicarbonaturiei și nefrocalcinoză cu hipercalciurie.

– Bolnavii cu *tulburări de depozitare ale glicogenului* și sindrom Fanconi (sindrom Fanconi-Bickel) au tulburări complexe ale metabolismului hidrocarbonaților: intoleranță la glucoză, hiposecreție de insulină, cetoză, imposibilitatea conversiei galactozei în glucoză, hiperlipidemie; în celulele renale apar depozite de glicogen. Clinic, se constată hepatomegalie, facies „de păpușă", nanism, hipoglicemie, pierdere renală importantă de glucoză.

Sindrom oculocerebrorenal Löwe – se caracterizează prin cataractă, glaucom, retardare mentală, hipotonie, areflexie. Este o formă incompletă a sindromului Fanconi. Reprezintă o tulburare congenitală a metabolismului inozitol-fosfatului.

În *mielomul multiplu sau amiloidoză,* proteinuria Bence-Jones se poate asocia cu sindrom Fanconi.

Examenele de laborator evidențiază: hipofosfatemie; hipopotasemie; hipouricemie; ATR proximală;

Defect de concentrare urinară; uneori: pierdere de sodiu cu depleție de fosfați, alcaloză metabolică și, în prezența unei cantități crescute de apă liberă, hiponatremie; proteinurie de tip tubular; în boala Wilson și în sindromul Löwe: nerfocalcinoză și hipercalciurie; în intoleranța la fructoză – fructoză în urină; în galactozemie –galactoză în urină; în tirozinoză – cresc nivelurile serice ale tirozinei și ale metioninei.

Diagnosticul diferențial al sindromului Fanconi (dificil datorită complexității tabloului clinico-biologic) se face cu: neuropatii sau miopatii primitive la cei cu astenie musculară; la nou-născuții cu icter prelungit, hepatomegalie, tulburări de creștere, diagnosticul diferențial se face cu fibroza chistică, hepatita neonatală cu celule gigante, atrezie de căi biliare extrahepatice, hipotiroidism; uropatia obstructivă la copii, cu poliurie și pierdere de potasiu, poate mima sindromul Fanconi; osteoporoza; glicozuria și aminoaciduria pot apărea în uremie, dar fără hipofosfatemie.

Tratament: îndepărtarea agentului etiologic, atunci când este posibil; înlocuirea substanțelor pierdute în urină: fosfați, doze mari de vitamina D, soluții alcaline ($NaHCO_3$ 10-15 mEq/kg/zi), citrat de potasiu (pentru corecția acidozei și a hipopotasemiei), glucoză, aminoacizi; tratamentul specific al bolii de bază (cistinoza, boala Wilson etc.).

5.Tulburări ale transportului apei

Incapacitatea de a concentra urina, în ciuda unui hormon antidiuretic (ADH) crescut, definește tulburările nefrogenice de transport al apei. Defectul este parțial, când urina este hipertonă față de plasmă, dar nu este concentrată maximal și complet, când există hipostenurie permanentă. Tulburările de concentrare urinară caracterizează o serie de afecțiuni dobândite sau ereditare; dintre cele ereditare merită să menționăm:

Diabetul insipid nefrogenic ereditar (transmitere X linkată)

Patogenie: ADH (vasopresina) crește permeabilitatea pentru apă a ductului colector prin legarea de un receptor membranar peritubular cu activarea specifică a adenilat ciclazei cu formarea de AMPc. La bolnavii cu diabet insipid nefrogenic ereditar, generarea de AMPc este alterată și administrarea de ADH nu provoacă scăderea diurezei ca la normali. Boala este manifestă clinic numai la bărbați; la femei apare de obicei numai defectul parțial.

Tulburarea principală constă în incapacitatea ductelor colectoare de a-și mări permeabilitatea pentru apă, ca răspuns la ADH (rezistența tubilor colectori la ADH), rezultând o urină hipotonă. Se asociază alte tulburări ale funcției renale: creșterea fracției de filtrare ca urmare a vasoconstricției renale produse de nivelul circulant crescut de ADH; hiperuricemia datorită defectelor tubulare de ex-

creție a acidului uric; creșterea concentrației NaCl în transpirație.

Diagnostic diferențial: cu diabetul insipid central, diabetul zaharat, ingestia crescută de apă la psihopați, pielonefrita cronică, hipopotasemia, nefropatiile interstițiale, boala chistică a medularei, sindromul Fanconi.

Tratamentul constă în administrarea de cantități masive de apă sau, mai adecvat, restricție de sare, administrare de diuretice tiazidice care, în administrare cronică, scad fluxul urinar și cresc osmolaritatea urinară. Arginin-vasopresina (Pitressin) sau analogii săi sunt ineficienți. Inhibitorii sintezei de PG (Ibuprofen, Indometacin, Aspirină) scad volumul urinar și cresc osmolaritatea urinară.

6. Tulburări ale transportului Na, K si Mg

Pseudohipoaldosteronismul (Sindrom Cheek – Perry)

Se caracterizează prin pierdere de sare, deshidratare izotonică sau hiponatremică, hiperpotasemie, absența răspunsului la deoxicorticosteron-acetat sau 9 a-fluorohidrocortizon. Se transmite autosomal recesiv. Excreția urinară de aldosteron și rata sa de secreție sunt crescute; în plasmă nivelul aldosteronului și al reninei este crescut. Defectul constă în rezistența tubilor renali la mineralocorticoizii endogeni.

Diagnostic diferențial cu: hiperplazia adrenală congenitală virilizantă, în particular deficiențele de 21-hidroxilază și 81-dehidrogenază (rata secreției aldosteronului este foarte scăzută, dar producția de corticosteron crește cu vârsta, ducând la remisiune); sindrom Fanconi; acidoza tubulară renală; nefrite cu pierdere de sare.

Tratament: suplimentare cu sare 3-6 g/zi, corecția hiperpotasemiei,scăderea nivelului de renină și aldosteron.

Sindromul Bartter: alcaloză metabolică hipokalemică severă cu hipertrofia și hiperplazia aparatului juxtaglomerular, hiperaldosteronism, hiperreninemie, scăderea răspunsului vasopresor la administrare i.v. De AGT II.

Transmiterea este autosomal recesivă.

Clinic – poliurie, polidipsie, constipație, inapetență, vărsături, slăbiciune, deshidratare, hipokalemie cu toate simptomele sale, apetit crescut pentru alimente sărate.

Laboratorul evidențiază:
- în sânge: hipokalemie; alcaloză metabolică; Na scăzut; Cl scăzut.
- examen de urină: ph alcalin; capacitatea de concentrare maximală scăzută în ciuda restricției hidrice; excreția urinară acidă scăzută chiar după administrarea de acizi; transportul Na în segmentul de diluție este alterat.
- RFG normală;
- activitatea reninei plasmatice este crescută.
- producția de aldosteron și secreția de aldosteron sunt crescute; pentru a crește TA sunt necesare cantități foarte mari de AGT II i.v.

Diagnostic diferențial cu: abuzul de diuretice sau laxative; ingestie cronică de liquiriția - se asociază cu HTA; hiperaldosteronismul primar - se asociază cu HTA; diareea familială clorică (sindrom Darrow-Gamble); se însoțește de hiperplazia aparatului juxtaglomerular, hiperreninemie, aldosteron seric crescut, hipokalemie; diagnosticul se bazează pe măsurarea Cl în urină și în scaun; sindromul Fanconi cu pierdere de sare și alcaloză metabolică - dar are și alte modificări care stabilesc diagnosticul.

Tratamentul este simptomatic: KCI 5-10 mEq/kg/zi; Indometacin sau aspirină – inhibă sinteza PG.

La cei ce nu răspund la indometacin se administreaza KCl si spironolactona sau triamteren.

Pseudohiperaldosteronismul (sindromul Liddle) caracterizat prin hiperkaliurie, HTA, alcaloza hipopotasemica, incapacitatea rinichiului de a conserva K. Secreția de aldosteron este scăzută. Se transmite autosomal dominant.

Clinic: cefalee, parestezii, epigastralgii, tetanie, poliurie, polidipsie, paralizie acută, HTA.

Paraclinic: alcaloză metabolică hipokalemică; RFG normală; activitatea reninei plasmatice este scăzută, aldosteronul scăzut.

Fiziopatologic: defect de transport tubular caracterizat prin hiperabsorbție de Na și pierdere de K și H. Același defect apare și la nivelul eritrocitelor.

Diagnostic diferențial cu: hiperaldosteronismul primar și sindromul Bartter, dar în ambele aldosteronul seric este crescut; deficiența de 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază, care se caracterizează prin tulburări de creștere, alcaloză hipopotasemică, HTA; tetrahidrocortizolul urinar este crescut și bolnavii răspund la aldosteron.

Tratament: restricție de sodiu, suplimentare de potasiu per os, administrare de triamteren.

Defectul tubular renal de secreție a K (sindromul Spitzer-Weinstein)

Caracteristici: secreție tubulară scăzută de K, acidoză metabolică, RFG normală, nanism, hipoplazia incisivilor superiori, infecții ale tractului urinar, litiază cu oxalat de calciu.

Laborator: hiperpotasemie persistentă; acidoză metabolică; examen de urină normal; RFG normală.

Defectul primar este scăderea secreției de K secundară alterării reabsorbției proximale de HCO_3^-. Bolnavii au hipoaldosteronism hiporeninemic asociat cu diabet zaharat, pielonefrită.

Tratamentul constă în: administrarea de clorotiazidă, care crește aportul de sodiu la nivel distal,

facilitând astfel secreția de potasiu; administrarea de bicarbonat pentru a corecta acidoza; restricție de sodiu.

Pierderea renală tubulară de magneziu

Apare la 2 grupuri de pacienți:

– unii au pierdere renală de K și Mg (transmitere autosomal recesivă);

– alții prezintă hipomagnezemie cu aminoacidurie și glicozurie;

Clinic – tetanie, spasm carpopedal, slăbiciune, greață, hipocalcemie datorită alterării secreției și acțiunii PTH, osteocondroză.

Biologic – excreția urinară de Mg este mult crescută (de 3-5 ori peste normal) și rămâne crescută după administrarea orală de săruri de Mg; alcaloză metabolică; deoarece 1/2 din Mg organismului se găsește în oase, metabolismul osos este alterat.

Diagnosticul diferențial se face cu: sindroame de malabsorbție intestinală, hiperaldosteronism, hiperparatiroidism, tratament cu aminoglicozide sau cisplatinium (care se poate asocia cu pierdere renală de Mg și K).

– *Tratamentul* se face cu suplimente orale de săruri de Mg.

NEFROPATII TUBULOINTERSTIȚIALE CRONICE

Definiție

Sunt boli renale progresive (indiferent de originea glomerulară, vasculară, chistică sau interstițială) care produc leziuni tubulointerstițiale caracterizate prin infiltrat inflamator celular interstițial, atrofie, ectazie și degenerescență tubulară, cu fibroză interstițială în stadiile avansate. Aceleași modificări apar și într-o afecțiune primitiv tubulointerstițială.

Clinic, domină simptomatologia tipului de insuficiență tubulară și modificările provocate de boala de bază.

Etiologie

– Defecte de dezvoltare sau obstructive: obstrucția urinară cronică; refluxul vezicoureteral; rinichiul cu medulara spongioasă.

– Medicamente: analgetice/AINS; ciclosporina A; litiul; cisplatina; nitrozouree și derivați.

– Metale grele și toxine exogene: plumb, cadmiu, aur, mercur; nefrita endemică de Balcani.

– Cauze metabolice: hipercalcemia, nefrocalcinoza/nefrolitiaza, hiperoxaluria, depleția de K, cistinoza, sarcoidoza.

– Afecțiuni hematologice: disproteinemii; limfoame, leucemii; hemoglobinuria paroxistică nocturnă; siclemia

– Boli cu transmitere genetică: boala polichistică renală a adultului; alte boli chistice; sindrom Alport; nefrita ereditară interstițială.

– Imune: amiloidoza; rejetul cronic de allogrefă; LES; vasculite; sindrom Sjögren; crioglobulinemia.

– Cauze infecțioase: pielonefrita cronică; TBC; lepra; echinococoza; mononucleoza infecțioasă.

– Altele: nefroangioscleroza hipertensivă; nefrita de iradiere.

Proteinurie sub 2g/zi; proteine cu greutate moleculară joasă (normal reabsorbite în tubul proximal).

Manifestări clinice în NTIC primitivă: deteriorare lentă a funcției renale; HTA medie; edeme reduse; nicturie, poliurie; izostenurie; glicozurie fără hiperglicemie; proteinurie mică; dezechilibre electrolitice secundare afectării tubulare specifice.

Patogenie

Sunt implicate mecanisme imune și neimune, într-o ordine și măsură dependente de etiologia NTIC. În vasculite, leziunile sunt inițial provocate de mecanisme imune și agravate prin mecanisme neimune; în NTIC toxică sau obstructivă leziunile debutează prin mecanisme neimune și eventual continuă prin mecanisme imune; eliberarea proteinei Tamm-Horsfall în urma agresiunii fizico-chimice a celulelor tubulare declanșează un răspuns imun, datorită, potențialului imunogen ridicat al acesteia.

Principalii *efectori imunologici* implicați în patogenia NTIC sunt: autoanticorpi citotoxici anti MBT, complexele imune circulante (CIC) sau formate local (CIL) și limfocitele T4 sensibilizate. Numai într-un număr redus de cazuri (LES, sindrom Sjögren, sarcoidoză) și după tratamente cu antibiotice s-au identificat în MBT depozite dense granulare formate din IgG, IgM, C3, iar în infiltratul inflamator peritubular și interstițial limfocite T4 și T8. Reactanții imuni fixați tisular au semnificație patogenică dacă se găsesc sub formă activă; depistarea lor este dificilă, deoarece epitopii sunt blocați sau distruși. Reactanții imuni identificați în ser au relevanță diagnostică scăzută întrucât unii dintre ei pot fi de fapt markeri lezionali lipsiți de potențial distructiv tisular.

Mecanismele neimunologice acționează direct sau indirect. Metalele grele (Au, Pb, Ni etc.), razele de tip α sau γ, presiunea hidrostatică crescută sau unele toxine bacteriene produc direct leziuni tubulointerstițiale. Alteori leziunile sunt mediate de enzime lizozomale (proteaze, elastaze) și radicalii oxidanți (O^-, H_2O_2, Cl^-) proveniți din polimorfonucleare sau ca urmare a tulburărilor de coagulare și vasculare. În NTIC mecanismele neimunologice sunt prevalente față de cele imunologice, fiind uneori singurele implicate în patogeneza leziunilor tubulointerstițiale.

Principalii factori care determină afectarea frecventă a tesutului tubulointerstițial sunt:

– rețeaua capilară tubulară este bogată și are o supafață întinsă prin care trece 20% din debitul cardiac;

– celulele tubulare sunt metabolic active și vulnerabile la acțiunea agenților oxidanți sau blocanți enzimatici; dintre enzime, markeri urinari valoroși sunt: N-acetyl-Beta-glucozaminidaza, alaninaminopeptidaza, fosfataza alcalina intestinală;

– unele substanțe sunt concentrate în celulele tubulare, atingând niveluri citotoxice;

– profilul ionic și acidobazic al fluidului tubular favorizează precipitarea intratubulară sau activarea unor substanțe care astfel devin nocive;

– β_2 microglobulina nereabsorbită proximal provoacă leziuni tubulare distale;

– proteina Tamm-Horsfall eliberată din tubi este imunogenică.

Leziunile se găsesc acolo unde factorii patogenici sunt concentrați și activați: lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor, aurul, cuprul etc. Provoacă leziuni tubulare proximale, întrucât sunt reabsorbite și concentrate proximal, în timp ce acidul uric produce leziuni tubulare distale, deoarece ph-ul acid de la acest nivel favorizează precipitarea uraților.

Leziunile tubului contort proximal produc insuficiență proximală. În cadrul acesteia, datorită scăderii reabsorbției de bicarbonat, se constituie acidoza tubulară de tip II hipopotasemică, hipercloremică, fără deficit anionic. În mod caracteristic, acidoza se însoțește și de alte semne de insuficiență tubulară proximală: glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie, uricozurie, kaliurie. Nivelul acidozei este redus datorită mecanismului autolimitativ generat de pierderea continuă a bicarbonatului: scăderea bicarbonatului seric provoacă un gradient de concentrație - între lumenul tubilor și celulele tubulare - suficient de mare pentru a forța reluarea reabsorbției de bicarbonat. Capacitatea maximă de acidifiere a urinei este conservată, ph-ul urinar scăzând sub 5,5 după administrarea de clorură de amoniu. Datorită creșterii eliminării de citrat, litiaza renală și nefrocalcinoza sunt rar întâlnite.

În funcție de cauză și intensitatea agresiunii, insuficiența tubulară poate fi completă sau parțială, interesând numai reabsorbția glucozei sau a aminoacizilor. Uneori insuficiența tubulară este latentă și se manifestă numai după probe de solicitare tubulară.

Insuficiența tubulară distală se caracterizează prin poliurie, hiponatremie și acidoză hipercloremică normo sau hiperpotasemică. Poliuria și hiponatremia sunt consecința incapacității tubului contort distal de a absorbi sodiul și apa. Acidoza tubulară distală este de două tipuri: tipul I hipo sau normopotasemică și tipul IV hiperpotasemică. Tipul III de acidoză tubulară este mixt: proximal și distal.

În tipul I acidoza este rezultatul pierderii capacității tubului distal de a secreta H^+, secreție dependentă de reabsorbția Na^+ și de gradientul electronegativ tubular. Hipopotasemia este consecința pierderilor urinare de K^+.

Tabelul VI: Caracteristici clinice și paraclinice ale insuficiențelor tubulare

	INSUFICIENTA TUBULARA PROXIMALA	INSUFICIENTA	TUBULARA DISTALA
URINĂ	**Acidoză Tip II**	**Acidoză Tip I**	**Acidoză Tip IV**
Bicarbonatul	Crescut	Crescut	Crescut
Potasiul	Crescut	Crescut	Scăzut
Calciul	Normal	Crescut	Scăzut
Fosfatul	Crescut	Normal	Normal
Citratul	Crescut	Scăzut	?
Aminoacizii	Crescut	Absentă	Absentă
Glucoza	Crescut	Absentă	Absentă
Acidul uric	Crescut	Normal	Normal
SÂNGE			
Acidoza hipercloremică	DA	DA	DA
Potasiul	Scăzut	Normal sau scăzut	Crescut
Fosfatul	Scăzut	Normal	Normal
CLINIC			
Litiaza renală	Rară	Frecventă	Rară
Nefrocalcinoza	Rară	Frecventă	Rară
Osteoporoza	Rară	Frecventă	Rară

În tipul IV de acidoză tubulară, potasiul seric este crescut deoarece excreția tubulară distală de potasiu scade ca urmare a unui hipoaldosteronism hiporeninemic.

Afectarea porțiunii proximale a tubului separat de cea distală este explicată prin originea embriologică deosebită a celor două segmente tubulare și prin deosebirile de metabolism celular. Uneori, insuficiența tubulară este incompletă, interesând numai unul sau două mecanisme tubulare (exemplu - reabsorbția glucozei și/sau a aminoacizilor). Alteori, insuficiența tubulară nu are expresie clinică, fiind relevată exclusiv prin teste de provocare. Manifestarile clinice ale NTI cronice depind de extinderea leziunilor (difuze sau locale), segmentele tubulare afectate cel mai sever fiind cel distal și proximal, iar gradul de compensare este realizat de nefronii mai putin afectati.

Frecvent, modificările glomerulare coexistă cu cele tubulare, având semnificație prognostică defavorabilă. În unele cazuri leziunile tubulointerstițiale afectează unitatea funcțională a întregului nefron și induc modificări glomerulare secundare prin mecanism feed-back, prin tulburări ischemice vasculare sau prin extinderea leziunilor. Mult mai frecvent însă, glomerulii și tubii sunt afectați concomitent: în vasculite apar anticorpi anti-MBG și anti MBT, mai ales în forma rapid progresivă de afectare glomerulară; alteori se evidențiază amiloid; atât la nivel glomerular, cât și tubular în unele glomerulopatii primare s-a găsit un infiltrat inflamator interstițial format din mononucleare – în unele cazuri predomină limfocitele T, în altele, limfocitele B sau monocitele. Această diversitate a compoziției infiltratului inflamator sugerează că nu este vorba de o reacție secundară tubulară; infiltratul reprezintă parte a unui proces primar lezional care afectează concomitent glomerulii și tubii. LES oferă cel mai clar exemplu de lezare concomitentă a celor două structuri ale nefronului, modificările tubulointerstițiale fiind frecvent asociate formei proliferative de glomerulopatie lupică (lipsesc în forma membranoasă).

Mecanisme de progresie ale IRC în NTIC

Scăderea capacității de concentrare se corelează cu creșterea volumului interstițial, reducerea suprafeței epiteliului tubular proximal și a celui din segmentul gros ascendent al ansei Henle. A fost evidențiată prezența limfocitelor T în vecinătatea și între celulele epiteliale.

Din punct de vedere *anatomopatologic*, infiltrația celulară (limfocite, monocite) este însoțită de edem interstițial, colagen, proteoglicani, fibroblaști activați, precum și Ac și complement, acestea determinând ruperea MBT, cu modificarea arhitecturii interstitiale normale evidențiate prin microscopie optică, imunofluorescență. Tranziția spre un proces cronic are loc odată cu dezvoltarea fibrozei interstițiale.

Mai multe mecanisme stau la baza interacțiunii dintre relația structură – funcție și afectarea renală.

Anatomic – inflamația determină obstrucție tubulară, cu reducerea fluxului urinar. Inflamația interstițială și fibroza produc ocluzie tubulară cu creșterea presiunii intratubulare, cu atrofie tubulară și depozite intratubulare.

Vascular – creștere rezistența vasculară paralel cu fibroza tubulară progresivă. Scade volumul capilarelor peritubulare în zona inflamată, edemațiată sau fibrozată.

Procesele tubulointerstițiale pot transforma aceste zone în teritorii relativ avasculare.

Creșterea suprafeței capilarelor glomerulare a fost demonstrată la GN membranoase și mezangioproliferative cu leziuni interstițiale sclerozante. Creșterea presiunii capilare glomerulare este rezultatul acestor leziuni. Hipertensiunea intraglomerulară poate duce la scleroză mezangială și agravarea leziunii glomerulare. Aceste mecanisme sunt funcționale când leziunea este incipientă. Pentru ca ele să fie funcționale, reducerea suprafeței vaselor peritubulare determina creșterea rezistenței postglomerulare, astfel încât crește compensator presiunea intraglomerulara pentru menținerea filtrării glomerulare la nivel inalt.

Feedback-ul tubulo-glomerular: în fibroza tubulointerstițială, modificările structurale definitive compromit autoreglarea fluxului sanguin renal, sugerând astfel importanța feedback-ului tubuloglomerular.

Pierderea capacității de autoreglare semnifică lipsa de sensibilitate a arteriolei glomerulare la semnalul de feed-back tubuloglomerular sau chiar lipsa semnalului. Un efect important îl are presiunea interstițială asupra sensibilității mecanismelor de feedback. Efectul modulator menționat se transmite prin sistemul local renină angiotensină sau prin alterarea producției locale de PG.

Osmotic: în tubulii cu leziuni incipiente există atrofie a regiunilor interstițiale și aplatizarea epiteliului de-a lungul tubului proximal și a ramului ascendent al ansei Henle.

Gradientul osmotic normal este diminuat consecutiv, prin scăderea transportului Na^+ în ramul gros ascendent. Consecința este diminuarea în absorbția apei din filtrat, rezultatul fiind hipostenurie și poliurie. Filtrarea glomerulară scade, ca urmare a creșterii conținutului de solviți și apă din fluidul tubular, prin mecanism de reglare adaptativă a procesului de filtrare în condițiile insuficienței tubulare. Adaptarea include reducerea presiunii capilare glomerulare (Pgc) și a coeficientului de fil-

trare (Kf).

Feedbackul se exprimă și în nefronii corticali și juxtamedulari, generând o reducere a debitului de renină din aparatul juxtaglomerular.

Elementele acute ale bolii tubulointerstițiale corespund unor leziuni potențial reversibile; atrofia tubulară și fibroza reprezintă pierderea definitivă a funcției renale.

Mecanismele leziunilor tubulointerstițiale

– Ag din celulele renale și membrana bazală tubulară;

– haptene și droguri conjugate ca antigene nefritigene;

– Ag bazate pe similitudinea moleculară;

– Ag extrarenale în depozite preformate sau depozite imune in situ.

Uropatia obstructivă (UO)

Nosologie

Există 3 termeni: uropatia obstructivă, nefropatia obstructivă și hidronefroza care, deși considerați practic sinonime, definesc entități diferite. Uropatia obstructivă definește modificările structurale ale tractului urinar care îngreunează fluxul urinar, astfel încât este nevoie de o presiune crescută pentru a traversa zonele stricturate; aceste modificări pot sau nu să se asocieze cu lezarea parenchimului. Proximal de obstrucție apare dilatație. Hidronefroza este termenul folosit pentru a defini această dilatație. Nu orice dilatație a ureterului și sistemului pielocaliceal semnifică însă obstrucție.

Dilatația tractului urinar poate avea diverse cauze: flux urinar crescut (diabet insipid, diureză crescută); congenital (megacalice congenital, megaureter; calice extrarenale congenitale); pelvis extrarenal; sarcina; anastomoză postureterală; cauze inflamatorii acute sau cronice; reflux vezicoureteral; distensie vezicală; vezica neurologică din neuropatia diabetică; medicamente.

Toate aceste afecțiuni (situații) se pot asocia și cu afectarea parenchimului.

Nefropatia obstructivă (NO) definește afectarea renală rezultată din îngreunarea fluxului urinar; se datorează presiunii anormale retrograde care are efect direct pe parenchimul renal.

Incidență

Nefropatia obstructivă are distribuție bimodală, cu incidență maximă la copiii sub 6 ani (datorită anomaliilor congenitale ale tractului urinar) și la persoane peste 60 de ani, în special bărbați (frecvența crescută a hiperplaziei și a cancerului de prostată).

Clasificare

În funcție de **grad:**

– de grad mare – când este completă;

– de grad mic – când este parțială sau incompletă.

În funcție de **durată:**

– de scurtă durată – acută; este de obicei reversibilă (trecerea unui calcul, cheag de sânge, papilă necrozată);

– cu instalare lentă, evoluție prelungită – cronică (anomaliile congenitale ureteropelvice și ureterovezicale, fibroză retroperitoneală).

În funcție de **sediul obstrucției:**

– obstrucție de tract urinar superior – localizată deasupra joncțiunii ureterovezicale; de obicei este unilaterală;

– obstrucție de tract urinar inferior - localizată sub joncțiunea ureterovezicală; este bilaterală.

Cauzele nefropatiei obstructive

a. Cauzele intrinseci:

Intraluminale

Intrarenale:

– precipitarea de cristale de acid uric în lumenul tubular (nefropatia urică); apare în special în neoplaziile limfo și mieloproliferative, mai ales în timpul tratamentului chimio și radioterapic;

– sulfamide: sulfadiazina produce obstrucție intrarenală și depozite extrarenale de cristale cu anurie; profilaxia se face prin hidratare corectă și/sau folosirea altor antibiotice;

– administrarea de aciclovir poate produce obstrucție acută intrarenală;

– în mielomul multiplu, apariția IRA este secundară infecției; precipitarea proteinei Bence-Jones nu a fost dovedită; insuficiența renală poate fi legată mai mult de efectul toxic decât de cel obstructiv al proteinei Bence-Jones.

Extrarenale:

– calculi – sediile cele mai frecvente de cantonare a calculilor sunt: calice, joncțiunea ureteropelvică, locul de arcuare posterioară a ureterului din adevăratul pelvis, în apropierea pelvisului posterior unde ureterul este traversat anterior de vasele sanguine pelvice și ligamentul larg, joncțiunea ureterovezicală. Obstrucția, în cazul calculilor, este unilaterală;

– țesut papilar necrozat – în necrozele papilare din anemia falciformă, abuzul de analgetice, amiloidoza renală, PNA în special la diabetici;

– cheaguri de sânge;

– emboli fungici.

Intramurale

Funcționale:

1. ureterale:

– disfuncționalitatea joncțiunii ureteropelvice: apare frecvent la copiii sub 1 an, când este bilaterală; devine unilaterală după vârsta de 1 an. Disfuncționalitatea se datorează preponderenței, la nivelul ureterului, a fibrelor musculare netede longitudinale și scăderii sau absenței fibrelor circu-

lare; obstrucţia joncţiunii ureteropelvice se poate asocia cu angulare anormală a ureterului sau cu prezenţa de vase renale aberante.

– defect funcţional al joncţiunii ureterovezicale: apare de obicei la băieţi; este unilateral, mai frecvent pe stânga; se caracterizează prin predominanţa musculaturii netede circulare cu absenţa fibrelor longitudinale.

2. vezicale (vezica neurologică):

– congenitale: leziuni de neuron central – cu disfuncţie spastică a vezicii şi micţiune involuntară; leziuni ale măduvei spinării ce produc atonie flascǎ a vezicii urinare. În ambele există reziduu vezical cu reflux vezicoureteral, dilataţie ureterală şi creşterea presiunii retrograde asupra parenchimului renal.

– dobândite (la adulţi); scleroza multiplă; diabet zaharat; leziuni traumatice ale coloanei; boli cerebrale , Parkinson.

Anatomice: stricturi uretrale după intervenţii chirurgicale retroperitoneale; tumori; infecţii granulomatoase (se produc stricturi în special după tratament); valve uretrale anterioare şi posterioare; ureterocel; stricturi uretrale secundare manevrelor instrumentale, intervenţiilor chirurgicale, infecţiilor gonococice; fimoză, stenoză de meat, abcese periuretrale; litiază uretrală.

b. Cauze extrinseci

În funcţie de sistemul de origine a obstrucţiei, pot fi clasificate în:

Sistemul de reproducere

– la bărbaţi: hiperplazia benignă de prostată, adenocarcinom de prostată;

– la femei:

• uterine:
  – sarcina (cea mai frecventă cauză) produce obstrucţie mai mare pe dreapta;
  – staza ureterală este secundară creşterii nivelului progesteronului;
  – tumori benigne şi maligne: fibroadenom, carcinom cervical;
  – prolaps uterin;
  – endometrioză uterină.

• ovariene: abcese, tumori, chisturi.

Tractul gastrointestinal

– inflamaţii granulomatoase intestinale (boala Crohn) – pot produce obstrucţie prin extinderea procesului inflamator retroperitoneal. Obstrucţia apare pe dreapta.

– diverticulite, abcese apendiculare – pot produce obstrucţie extrinsecă;

– pancreatitele cronice, prin dezvoltarea de pseudochisturi, pot produce obstrucţie ureterală pe stânga;

– neoplasme colonice.

Sistemul vascular

– anevrisme ale aortei abdominale sau ale arterei iliace externe sau comune;

– vase aberante – pot produce obstrucţia joncţiunii ureteropelvice;

– ureterul „retrocav"este o anomalie congenitală în care ureterul drept trece posterior faţă de vena cavă; dezvoltă obstrucţie cronică progresivă cu infecţii cronice ale tractului urinar; este mai frecventă la sexul masculin;

– dilataţia venelor ovariene (tromboflebită) poate produce obstrucţia ureterului drept.

Spaţiul retroperitoneal

– tumori primitive (limfoame, sarcoame) sau metastatice (cervix, colon, vezică urinară);

– fibroză retroperitoneală:

• idiopatică – fibroză retroperitoneală de cauză necunoscută, apare cu frecvenţă egală pe sexe, în decada 5-6 de viaţă; fibroza afectează ureterul în treimea medie şi poate afecta şi aorta, vena cavă, muşchiul psoas. În etiopatogenie au fost implicaţi: metisergidul şi LSD (lysergic acid dietylamide);

• secundară altor procese: sarcoidoză, purpură Henoch-Schönlein, infecţii cronice de tract urinat, gonoree, TBC etc.

Patogenie

• *Răspunsul ureteral la obstrucţia ureterală*

Lanţul de evenimente ce se produc după debutul obstrucţiei ureterale este reprezentat de alterarea activităţii fiziologice a ureterului şi pelvisului renal. În mod normal, urina se scurge din rinichi către vezica urinară datorită:

– peristalticii ureterale;
– presiunii hidrostatice (gravitaţiei);
– presiunii de filtrare glomerulară.

Peristaltica ureterului şi pelvisului generează presiuni intraluminale mari necesare propulsării unui bolus de urină, fără a permite transmiterea acestor presiuni către parenchimul renal. Peristaltica ureterală este rezultatul a 2 forţe dinamice: longitudinale şi circulare.

Mişcarea iniţială a ureterului în transmiterea fluxului urinar este în sus prin contracţia proximală a fibrelor circulare ale peretelui ureteral, ceea ce duce la formarea unui bolus de urină. După ce fibrele circulare închid complet lumenul (proces numit coaptaţie), încep să se contracte fibrele longitudinale şi bolusul este propulsat în jos, de-a lungul ureterului. Presiunea bazală în ureter, care este egală cu cea din pelvis, creşte în timpul coaptaţiei până la 10-20 mmhg, dar, datorită coaptaţiei, această presiune maximală nu se transmite pelvisului renal, astfel încât presiunea din pelvis depăşeşte rar 4 mmHg.

În timpul unei obstrucții acute:

– la 3 minute de la obstrucție, presiunea bazală, cea maximală intraluminală, precum și tensiunea în peretele ureteral cresc de aproape 2 ori;

– la 5-20 minute, tensiunea bazală din peretele ureteral este aproape egală cu cea maximală, dar valoarea maximală se modifică foarte puțin;

– la 1 oră de la obstrucție, valorile bazale și maximale sunt de 3 ori mai mari decât în condiții normale, dar nu diferă unele de altele; presiunea bazală intraureterală crește de aproape 3 ori față de normal, dar nu se mai modifică în timpul contracției. La acest punct, coaptația nu mai apare și presiunile generate de peristaltica ureterului se transmit pelvisului renal; orice creștere a presiunii duce la dilatația ureterului.

În ureterul dilatat datorită obstrucției, valorile bazale ale tensiunii în perete și presiunile intramurale sunt crescute și aproape egale cu cele maximale; valorile maximale nu diferă decât puțin față de cele normale. Menținerea unei presiuni normale se face cu sacrificiul creșterii diametrului ureterului.

Alterările renale apar la scurt timp după instalarea obstrucției acute; leziunile sunt cu atât mai severe cu cât timpul instalării obstrucției este mai scurt. În obstrucția produsă de trecerea unui calcul presiunea maximă în ureter poate ajunge până la 40-50 mmHg. La bolnavii cu obstrucții congenitale care sunt statice, funcția renală se menține satisfăcătoare până în decada 5-6. Astfel, alterările la nivel renal sunt potențate de factori care cresc acut presiunea intraureterală (aport crescut de lichide și/sau după administrarea de diuretice) și/sau cresc gradul obstrucției.

• *Răspunsul renal la obstrucția ureterală*

Efectele depind de durata și gradul obstrucției.

Modificările imediate după obstrucția ureterală în presiunea intratubulară depind de fluxul urinar: în condiții de hidropenie, presiunea nu se modifică, dar când fluxul urinar este crescut, presiunea intratubulară poate crește până la 60 mmHg sau mai mult, putând egala presiunea de filtrare glomerulară; în primele 24 de ore aceste presiuni scad progresiv.

După 24 de ore de la instalarea obstrucției acute, persistența acestor presiuni mari depinde de 2 factori: volumul urinar (deci fluxul tubular) și uni- sau bilateralitatea obstrucției. În cazul obstrucției unilaterale, după 24 ore de la instalarea obstrucției, presiunea intratubulară este apropiată de cea normală. În cea bilaterală, presiunea intratubulară rămâne crescută.

Modificările hemodinamice în timpul obstrucției acute/cronice contribuie la patogeneza nefropatiei obstructive. FSR scade după instalarea obstrucției ureterale: la 50% după 3-4 zile de la obstrucție, la 30% după aproximativ 4 săptămâni.

Modificările FSR (flux sangvin renal) după obstrucția ureterală se petrec în 3 etape:

– în prima oră postobstrucție, FSR crește peste valorile normale și se asociază cu creșterea progresivă a presiunii ureterale, consecință a efectului direct al presiunii ureterale crescute pe fluxul sanguin din medulara internă. Fluxul sanguin din medulara internă scade în timpul obstrucției ureterale. Deoarece medulara internă este sediul producției de hormoni vasoactivi (PG), scăderea fluxului sanguin la acest nivel duce la tulburări ale secreției acestor hormoni ceea ce va scădea abrupt rezistența vasculară.

– la 2-5 ore de la obstrucție, FSR începe să scadă în timp ce presiunea ureterală continuă să crească. Această etapă este parțial consecința creșterii rezistenței renale, secundar efectului presiunii ureterale crescute asupra interstițiului renal.

– în a 3-a fază, presiunea ureterală începe să revină la valorile normale, dar RFG continuă să scadă. În această fază se produce o creștere a rezistenței vasculare preglomerulare, secundară acțiunii TxA2 și angiotensinei (vasoconstrictori potenți) și scăderii producției de oxid nitric (vasodilatator).

Modificări histologice în rinichi

Alterările anatomice renale din obstrucția ureterală sunt cauzate de mai mulți factori:

– creșterea presiunii ureterale;
– scăderea FSR;
– invazia de macrofage și limfocite;
– infecția bacteriană.

Macroscopic – rinichii hidronefrotici au pelvis dilatat cu papile aplatizate sau dilatate. Inițial sunt afectate ductele Bellini, celelalte structuri papilare și, în final, Țesutul cortical renal; în fazele avansate cortexul renal este redus la o lamă de Țesut ce înconjoară un pelvis imens dilatat.

Microscopic – inițial, dilatarea sistemului tubular, în special a ductelor colectoare și a segmentelor tubulare distale; ulterior, atrofia și aplatizarea celulelor tubilor proximali;

– de obicei, nu există afectare glomerulară; uneori ușoară fibroză periglomerulară;

– sechelar: fibroză interstițială și infiltrat cu mononucleare;

– infecția se poate asocia cu apariția de modificări de pielonefrită.

Fiziopatologia renală în nefropatia obstructivă

• *Funcția renală înainte de ridicarea obstrucției*

Funcția glomerulară

În obstrucția de grad mare, RFG scade mult;

dacă obstrucţia este bilaterală, apare insuficienţă renală progresivă. Chiar când obstrucţia este totală, filtrarea glomerulară se menţine (la valori mai mici) datorită reabsorbţiei tubulare continue de H_2O şi sodiu, dilataţiei ureterale, trecerii retrograde a lichidului prin sistemul limfatic.

Funcţia tubulară

După obstrucţia incompletă ureterală, alterările funcţiei tubulare sunt cele mai frecvente sechele ale nefropatiei obstructive cronice: defectele majore sunt la nivelul segmentelor distale, ceea ce duce la incapacitatea de concentrare urinară, cu apariţia poliuriei, care poate fi primul simptom al nefropatiei obstructive; secundar pot apărea deshidratare şi hipernatremie datorită incapacităţii de reabsorbţie a apei libere; uneori tabloul poate îmbrăca aspectul de diabet insipid nefrogen. Cauza acestui defect este scăderea osmolarităţii medularei renale (secundară creşterii fluxului sanguin medular şi scăderii reabsorbţiei de sodiu în ramura ascendentă a ansei Henle); se adaugă scăderea permeabilităţii pentru apă a tubilor colectori secundară scăderii răspunsului acestuia la vasopresină. De asemenea contribuie şi creşterea excreţiei de solviţi.

Alte defecte ale funcţiei tubulare constau în incapacitatea de a secreta încărcătura acidă şi K; acestea se datorează scăderii nivelului aldosteronului sau lipsei de răspuns a segmentelor tubulare distale la aldosteron. Ca urmare, ph-ul urinar este anormal de crescut la orice nivel al acidozei metabolice. Defectul de acidifiere apare atât în obstrucţia unilaterală, cât şi în cea bilaterală. Apare o acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică şi, la orice nivel al RFG (rata filtrării glomerulare), excreţia K este scăzută.

• *Funcţia rinichiului după ridicarea obstrucţiei*

RFG şi FSR. Relaţia dintre durata obstrucţiei şi gradul recuperării funcţiei renale după ridicarea obstrucţiei nu este cunoscută. După ridicarea obstrucţiei, FSR are tendinţa să crească şi RFG tinde să rămână la fel sau creşte puţin.

După ridicarea unei obstrucţii de numai 24 ore pierderea de nefroni rămâne permanentă, dar cu prezervarea RFG totale datorită creşterii RFG per nefron în nefronii restanţi funcţionali. În nici un caz recuperarea nu este totală ! După ridicarea obstrucţiei uni sau bilaterale, FSR este scăzut, cu redistribuire intrarenală a sângelui şi scădere mai mare a fluxului cortical. Această reducere se asociază cu creşterea sau, cel puţin, revenirea la normal a fluxului plasmatic din medulara internă. Redistribuirea sângelui se însoţeşte şi de redistribuirea RFG per nefron: RFG scade în toţi nefronii (de suprafaţă şi juxtamedulari), dar scăderea este mai mare în cei de suprafaţă decât în cei juxtamedulari.

• *Funcţia tubulară* După ridicarea unei obstrucţii complete bilaterale se produc natriureză şi diureză crescute („diureza postobstructivă"); acestea sunt determinate de mai mulţi factori:

– volumul extracelular crescut ca urmare a administrării de lichide (înainte de ridicarea obstrucţiei) în perioada de identificare a cauzei IRA;

– acumularea de substanţe relativ neresorbabile, cum ar fi ureea, care determină o diureză osmotică cu pierdere mare de apă şi sodiu;

– diureza postobstructivă este inadecvat de mare fie datorită unui defect intrinsec al funcţiei tubulare renale, fie datorită unui agent umoral ce se acumulează în perioada anuriei (factori natriuretici) şi care afectează direct reabsorbţia de apă de către tubii renali.

După ridicarea unei obstrucţii unilaterale nu apare diureză postobstructivă. În ciuda scăderii RFG a rinichiului obstrucţionat faţă de cea a rinichiului funcţional normal contralateral, apare o creştere a excreţiei fracţionate de sodiu şi apă în rinichiul obstructiv. Diferenţa faţă de obstrucţia bilaterală este determinată de un aport de fluid mai mare în nefronii corticali după ridicarea obstrucţiei bilaterale; după ridicarea obstrucţiei unilaterale, creşterea excreţiei fracţionate de sodiu şi apă se datorează creşterii aportului de sodiu şi apă în nefronii profunzi. Aceasta indică scăderea capacităţii de concentrare urinară după ridicarea obstrucţiei, defect ce nu răspunde la vasopresină. Defectul de concentrare urinară este determinat de distrugerea nefronilor juxtamedulari sau profunzi; scăderea numărului de nefroni cu anse lungi deteriorează capacitatea lor de a crea hipertonie medulară. Poate contribui şi scăderea concentraţiei solviţilor în interstiţiul papilar în timpul obstrucţiei; această scădere poate fi perpetuată de o relativă creştere a fluxului sanguin în structurile papilare; RFG per nefron este scăzută la 50-60%, în timp ce în medulara internă, fluxul sanguin este fie neschimbat, fie uşor crescut.

Capacitatea de acidifiere urinară este scăzută atât după ridicarea unui obstacol unilateral, cât şi a unuia bilateral. Ph-ul urinar este crescut (> 7) şi nu este influenţat de încărcarea acidă. Defectul se datorează fie scăderii secreţiei H^+ în tubii distali ai nefronilor superficiali şi în tubii contorţi, fie scăderii reabsorbţiei HCO_3^- în nefronii juxtamedulari. La pacienţii cu nefropatie obstructivă s-a descris o acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică. La unii bolnavi acest defect se poate datora hipoaldosteronismului, iar la alţii, scăderii răspunsului tubilor colectori medulari (unde are loc secreţia H^+) la aldosteron.

Reabsorbția fosfaților este modificată. După ridicarea unei obstrucții unilaterale, excreția fosfaților scade și a sodiului crește. Scăderea excreției fosfaților este determinată de hipoperfuzie și nu de lipsa de răspuns a tubilor renali la PTH sau a modificării capacității intrinseci tubulare de reabsorbție a fosfaților. Scăderea RFG per nefron și a fracției filtrate de fosfați, cuplate cu reabsorbția proximală crescută de sare și apă duc, în final, la scăderea excreției de fosfați.

După ridicarea unei obstrucții bilaterale poate apare hipomagneziemie. După ridicarea unei obstrucții unilaterale crește excreția magneziului datorită scăderii reabsorbției de apă, sare și magneziu în ramura ascendentă groasă a ansei Henle.

Pot apărea în timpul obstrucției alterări ale metabolismului renal:

– fosfataza alcalină din tubii proximali scade în timpul obstrucției și revine la normal după ridicarea ei;

– fosfataza acidă nu se modifică mult în timpul obstrucției, dar activitatea ei crește după ridicarea obstrucției;

– activitatea glucozo- 6- fosfatdehidrogenazei și a 6- fosfogluconat dehidrogenazei din tubii proximali crește în timpul obstrucției; după ridicarea obstrucției activitatea lor se menține crescută timp de circa 48 ore, apoi revine la normal în circa 6 zile;

– activitatea Na+/K+-ATP-azei scade precoce după instalarea obstrucției; acest lucru se datorează modificării compoziției lipidice a membranei bazolaterale din celulele tubulare proximale;

– după ridicarea unei obstrucții unilaterale, în rinichiul afectat consumul de oxigen, preluarea și oxidarea glutaminei sunt scăzute; gluconeogeneza din glutamină sau alfa cetoglutarat este scăzută; amoniogeneza din glutamină este scăzută; nivelurile de glutamat și ATP sunt scăzute.

Clinica

Tulburările de diureză

În cazul unei obstrucții bilaterale complete sau unilaterale pe rinichi unic (funcțional sau anatomic) se instalează anurie. În obstrucțiile parțiale poate apărea poliurie care domină uneori tabloul clinic. În obstrucțiile intermitente, se întâlnește anurie sau oligurie urmate de poliurie bruscă (secvențialitate în ambele direcții).

Simptome vezicale

Tulburările de micțiune – dificultăți în începerea micțiunii, scăderea forței și mărimii jetului, disurie, retenție acută de urină sunt tipice în stricturile uretrale, hipertrofia benignă a prostatei, vezica neurologică, tumorile vezicii urinare sau ale prostatei care afectează colul sau inervația vezicii urinare.

Durerea și creșterea dimensiunilor rinichiului

Durerea poate fi primul simptom. În obstrucțiile acute sau rapid instalate ale ureterului apare durere de intensitate crescândă iradiată în testicule sau labii. În obstrucțiile instalate lent, durerea poate lipsi sau bolnavul se plânge de dureri surde în flanc, accentuate de ingestia mai mare de lichide sau de administrarea de diuretice.

Durerea în flanc în timpul micțiunii este patognomonică pentru refluxul vezicoureteral. În obstrucțiile de lungă durată se poate evidenția nefromegalia.

Deteriorarea, aparent fără cauză, a funcției renale

Semnele clinice de uremie pot fi primul simptom la un pacient cu obstrucție necunoscută, în special în obstrucțiile lent instalate, cum ar fi fibroza retroperitoneală. Obstrucția de tract urinar trebuie luată în discuție la pacienții fără istoric de boli renale și sediment urinar relativ benign sau la bolnavi cunoscuți cu boală renală care dezvoltă brusc o prăbușire inexplicabilă a funcției renale.

Simptomele infecților urinare (care sunt recurente și rezistente la tratament) ridică suspiciunea unei obstrucții.

Policitemia se poate asocia hidronefrozei și poate dispărea după intervențiile chirurgicale corectoare. Modul în care hidronefroza stimulează producția de eritropoietină este necunoscut.

HTA se poate asocia hidronefrozei acute sau cronice uni sau bilaterale. În hidronefroza bilaterală, HTA este determinată de retenția de sodiu și apă (HTA volum - dependentă) și se corectează postoperator prin diureza postobstructivă; nivelul reninei plasmatice este normal sau scăzut. În obstrucția ureterală unilaterală, HTA poate fi renindependentă și se corectează după corecția chirurgicală.

Acidoza hiperpotasemică hipercloremică este determinată de scăderea capacității de acidifiere urinară și de scăderea excreției de K. Prezența unei asemenea acidoze, în special la un vârstnic, impune căutarea unei uropatii obstructive.

Investigații paraclinice

Examenul de urină:

– hematuria solitară poate sugera calcul, papile necrozate, tumoră;

– hematurie + bacteriurie + ph urinar > 7,5 - apar în obstrucții cronice complicate cu infecție cu germeni ureazosecretori;

– bacteriurie + cilindri leucocitari + leucociturie à PNA;

– prezența de cristale de sulfonamidă sau cistină sau acid uric;

Examene uzuale sanguine: uree și creatinină sanguine.

La un bolnav numai cu durere, fără o scădere a funcţiei renale, suspiciunea majoră este de calcul, investigaţiile se încep *cu radiografia abdominală simplă* care:

– evidenţiază conturul şi mărimea rinichilor;

– evidenţiază calculii radioopaci (peste 90% din totalitatea calculilor) dacă nu sunt prea mici sau dacă nu se suprapun pe structuri osoase;

– calculii renali trebuie diferenţiaţi de ganglioni limfatici mezenterici calcificaţi, calcificări ale grilajului costal, calculi biliari, medicamente solide (comprimate) în tractul intestinal;

– informaţiile cele mai bune se obţin în calculii coraliformi, care nu pot fi confundaţi cu alte modificări.

Dacă se evidenţiază calculi sau clinica este sugestivă pentru calculi, următoarea treaptă este UIV, care evidenţiază, ca şi în alte obstrucţii acute, mai mult scăderea filtrării substanţei de contrast decât efectele structurale ale obstrucţiei.

UIV oferă 2 categorii de informaţii:

– nefrograma este întârziată, dar poate să apară la aproximativ 1 oră de la injecţie; în acest moment, calicele sunt subliniate ca umbre negative; aspectul tomografic al grăsimii din apropierea pelvisului renal este folositor: normal apare ca proiecţie în formă de deget radiind din hilul renal; în cazul prezenţei obstrucţiei grăsimea este înlocuită de calicele hidronefrotice;

– pe filmele tardive, substanţa de contrast intră în pelvisul renal.

UIV trebuie efectuată cu doze mari de substanţă de contrast administrate în bolus i.v.. UIV poate determina ea însăşi IRA de obicei reversibilă, în special la diabetici, la bolnavii cu IRC, HTA, boli cardiovasculare, anemie falciformă, policitemia vera.

La gravide, investigaţiile radiologice sunt contraindicate; ecografia ajută la diagnostic prin evidenţierea gradului de dilataţie a sistemului pielocaliceal. La nevoie se poate efectua nefrograma cu radiohipurat care expune la o iradiere slabă şi care poate da informaţii asupra severităţii obstrucţiei.

În prezenţa IRA şi a suspiciunii clinice şi biologice de obstrucţie, prima investigaţie este *ecografia renală*, care evidenţiază mărimea rinichiului şi gradul de dilataţie a sistemului colector. De asemenea, radiografia renală simplă poate evidenţia calculi. CT se foloseşte numai când ecografia nu dă suficiente informaţii pentru diagnostic. Prin aceste mijloace, obstrucţia este diagnosticată în 85% din cazuri; restul de pacienţi (15%) necesită UIV sau pielografie retrogradă, în ciuda riscului acestora.

Renografia izotopică are rezoluţie mai redusă decât UIV. Se plasează un cateter vezical (important mai ales la copii, deoarece refluxul vezicoureteral poate permite izotopului să circule între vezică şi rinichi şi să dea rezultate sugestive de obstrucţie). Se foloseşte techneţium 99 - acid dietilentriaminopentaacetic (DTPA), acid dimercaptosuccinic (DMSA), iodohipurat sau mercaptoacetiltriglicină (MAG 3). Când se atinge punctul maxim de preluare renală, se administrează furosemid intravenos 1mg/kg. Diureticul trebuie să determine o spălare rapidă a izotopului într-un tract urinar fără obstrucţie, indiferent că este dilatat sau nu. Limita superioară a normalului pentru timpul de înjumătăţire a fost indicată ca fiind 10 minute. Rezultate echivoce se notează la o durată de 10-20 minute; 20 minute este un timp patologic, dar trebuie interpretat în corelaţie cu starea clinică şi alte teste imagistice.

Ecografia rămâne metoda cea mai puţin invazivă şi, cu o tehnică adecvată, diagnosticul de obstrucţie se poate pune în 100% din cazuri.

Datorită acestor metode, *pielografia retrogradă* este necesară extrem de rar pentru diagnostic.

Dificultatea majoră rămâne diferenţierea cauzelor obstructive ale hidronefrozei de cele neobstructive. UIV care evidenţiază un rinichi „mut" diagnostichează obstrucţia completă. Lipsa trecerii substanţei de contrast printr-un punct de îngustare diagnostichează de asemenea obstrucţie. În cazurile în care cauza nu este evidenţiată se poate recurge la testul WHITAKER: printr-un cateter introdus în pelvisul renal sau printr-un tub de nefrostomă se introduce lichid în pelvisul ureteral. În mod normal, rata de infuzie poate fi crescută (până la 15 ml/min) fără să existe modificări ale presiunii ureterale; în prezenţa obstrucţiei, presiunea ureterală creşte la nivele patologice şi nu mai coboară.

Obstrucţia de tract urinar superior nedureroasă este semnificativă, mai ales dacă se asociază hematurie micro sau macroscopică, sugerând carcinom de vezică urinară, ureter, pelvis renal. Diagnosticul pentru aceste afecţiuni maligne necesită UIV şi cistoscopie; citologia urinară oferă rezultate frecvent fals negative.

Tratament

Ridicarea obstrucţiei este scopul principal. Obstrucţia de grad mare, obstrucţia totală, obstrucţia bilaterală necesită intervenţie cât mai rapidă. Dacă starea clinică o permite, aceasta se face prin tratament chirurgical sau instrumental. Bolnavii cu obstrucţie bilaterală şi IRA pot necesita iniţial dializă. În cazurile cu obstrucţie parţială unilaterală, ca de exemplu cea produsă de calculi, nu este necesară intervenţia chirurgicală imediată; se poate aştepta coborârea calculului, tratând între timp durerea, evaluând funcţia renală, tratând eventuala infecţie supraadăugată, efectuând UIV repetate pen-

tru a observa progresia calculului.

Calculii < 5 mm nu necesită tratament chirurgical, eliminându-se de obicei spontan. Calculii cu dimensiuni între 5-7 mm se elimină în 50% din cazuri, iar cei > 7 mm nu se elimină, de regulă, spontan. Pentru a ajuta mobilizarea calculului în aceste cazuri este necesară creșterea volumului urinar la 1,5-2 l/zi. Urina trebuie strânsă într-un recipient pentru a recupera calculul pentru analiză.

Tratamentul chirurgical – în cazul calculilor caliceali sau ureterali – este indicat în cazul persistenței colicii, infecției de tract urinar, a obstrucției complete, calcul peste 7 mm sau calcul de dimensiuni mai mici, dar care nu a migrat sub tratament medical. Calculii ureterali pot fi abordați endoscopic prin nefrostomii percutane și dilatarea tractului urinar până la 12 mm; pe această cale pot fi extrași calculi sub 15 mm. Calculii mai mari se pot sfărâma prin litotriție; metoda este eficientă pentru calculi de 7-15 mm în 90% din cazuri.

Calculii situați distal de strâmtoarea pelvină pot fi abordați pe cale uretrală ascendentă; dacă metoda eșuează, se poate efectua dilatarea ureterului sau dezintegrare ultrasonică folosind ureteroendoscopia. În prezența de complicații infecțioase ale calculilor, sunt necesare antibiotice (în funcție de uroculturi), **dar ridicarea obstrucției este o condiție indispensabilă pentru eficiența terapiei antimicrobiene.**

O obstrucție importantă asociată unei afecțiuni neoplazice, inflamatorii sau neurologice trebuie tratată agresiv deoarece nu se remite spontan; decizia privind devierea fluxului urinar la pacienții cu neoplazii trebuie luată în funcție de fiecare caz. În diureza postobstructivă, terapia constă în rehidratare adecvată cu controlul repetat al electroliților serici și urinari și al greutății corporale; administrarea de lichide și electroliți trebuie să înlocuiască pierderile urinare, fiind necesară prevenirea hipovolemiei, hipotensiunii, hipomagnezemiei și hipo sau hipernatremiei.

Evoluție

Durata obstrucției bilaterale determină rata și magnitudinea scăderii valorilor de uree și creatinină; de obicei se normalizează după 2-3 zile, dar se pot normaliza și mai tardiv (2-3 săptămâni). Ridicarea obstacolului ureteral unilateral nu dă modificări de laborator semnificative. Diureza postobstructivă de tip poliuric este rară.

Structurile renale par a suferi leziuni mai puțin severe după obstrucție bilaterală comparativ cu obstrucția unilaterală. Peptidul natriuretic atrial este crescut în obstrucția bilaterală, dar nu și în cea unilaterală și pare a media protecția renală. FSR și RFG per nefron reprezintă 30% din normal imediat după ridicarea unui obstacol uni sau bilateral de 24 de ore. RFG este limitată de creșterea rezistenței arteriolei aferente după obstrucția unilaterală.

Vindecarea parțială pare a fi posibilă după maximum 3 luni de obstrucție completă, dar rezultate funcționale mai bune se obțin după obstrucția parțială.

Testele radiografice sunt slab predictive pentru reluarea ulterioară a funcției renale. Capacitățile renale de concentrare și acidifiere a urinei pot oferi prognosticul vindecării funcționale. *Capacitatea de concentrare* este prima funcție fiziologică afectată și revine la normal doar dacă obstrucția este îndepărtată în mai puțin de o săptămână. După 4 săptămâni se instalează defect permanent de concentrare.

Capacitatea de acidifiere poate fi predictivă pentru vindecare. La un ph urinar <6 în rinichiul în obstrucție, toți bolnavii se vindecă în două luni; la ph >7, funcția renală nu se vindecă integral. Nu se pot trage concluzii pentru valorile de ph cuprinse între 6-7.

Cauza HTA în obstrucție continuă să fie dezbătută; mecanismul pare a fi supraîncărcarea lichidiană, iatrogenă și secundară retenției de apă și sodiu. TA se normalizează după ridicarea obstacolului. Obstrucția acută ureterală unilaterală pare să producă HTA renin-mediată. Hidronefroza cronică unilaterală nu produce HTA.

NEFROPATIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

1. Ciclosporina A

Efectele nefrotoxice ale ciclosporinei A, împreună cu producerea HTA, limitează utilizarea acestui agent imunosupresiv. Se descrie toxicitate *acută și cronică.*

Nefrotoxicitatea cronică survine după 6-12 luni de tratament; poate evolua insidios sau cu acutizări recurente pe un fond de disfuncție tubulară; factorii de risc – nivele crescute de drog și, posibil, folosirea concomitentă a altor nefrotoxice.

Anatomopatologie: arteriolopatie însoțită de fibroză interstițială cu aspect striat, atrofie tubulară și scleroză glomerulară. Arteriolopatia indusă de drog este caracterizată de îngroșarea peretelui arterial, infarctizarea miocitelor, depozite proteice în peretele vasului și hialinoză.

Ciclosporina A are și un efect toxic direct asupra epiteliului tubular : vacuolizare epitelială cu balonizare a mitocondriilor și exprimarea ARNm pentru colagen tip I (contribuind la fibroza renală).

Aceste leziuni se observă în rinichi după terapia cu ciclosporină A în transplantul de organe și ca o complicație a terapiei prelungite în bolile auto-

imune.

Patogenia

Modificările vasculare compromit aprovizionarea cu sânge în spațiul tubulointerstițial, creând condiția pentru dezvoltarea NTIC. Un rol dominant îl joacă vasoconstricția indusă de drog, efect predominant pe arteriola aferentă, determinând scăderea RFG și a FSR. Diminuarea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară contribuie, de asemenea, la alterarea filtrării glomerulare. Aportul de sânge la nivel tubular este compromis prin scăderea fluxului sanguin postglomerular, generând ischemie tubulară. Agenții vasoactivi implicați în vasoconstricție sunt endotelina, tromboxanul, factorul de activare plachetară, adăugați activării simpatice; producția redusă de prostaglandine vasodilatatoare este mai puțin importantă. Sistemul renină-angiotensină, deși activat acut, nu se normalizează în administrarea cronică.

Terapia cu ciclosporina A generează câteva complicații electrolitice: acidoză tubulară renală tip IV, hipomagneziemie prin pierdere de Mg la nivel proximal tubular, hiperuricemie care poate fi suficient de accentuată pentru a provoca atacuri de gută și tofi gutoși. Hiperuricemia reflectă scăderea clearance-ului renal pentru urați (datorită vasoconstricției) și inhibiția secreției tubulare de urați. RFG și nivelul de creatinină plasmatică rămân stabile pentru perioade lungi de timp, în ciuda progresiunii bolii; la acești bolnavi progresia spre IRC este certă, reflectând concentrația crescută de drog sau efectul sinergic al altor nefrotoxice. În transplantul renal, problema insuficienței renale progresive datorată ciclosporinei A este controversată : la doze variate de drog, în administrare prelungită, unele studii pe loturi mari de bolnavi arată menținerea funcției renale după 10 ani. Presiunea arterială crescută este frecventă la bolnavii tratați și este explicată prin efectul vasoconstrictor și nefrotoxic, cuplat cu capacitatea drogului de a reține sodiul și apa, cu expansiunea lichidului extracelular, prin mecanisme necunoscute. Datorită efectului drogului pe fluxul de calciu, blocantele canalelor de calciu sunt indicate în tratarea hipertensiunii generate de administrarea medicamentului; totuși, verapamilul, diltiazemul, nicardipina pot determina creșterea nivelului plasmatic al ciclosporinei A. Inhibitorii enzimei de conversie par a fi mai puțin eficienți și pot predispune la hiperkalemie la bolnavii cu acidoză renală tubulară tip IV tratați cu ciclosporină.

Rejetul cronic de transplant este o entitate caracterizată prin aceleași trăsături histologice (inclusiv arteriolopatie severă) ca și nefropatia tubulointerstițială apărută la pacienții transplantați tratați cu ciclosporină, punând probleme dificile de diagnostic. În rejetul de grefă, arteriolopatia afectează vase de calibru din ce în ce mai mare, cu îngroșarea intimei și a mediei și infiltrat celular de mononucleare. Se poate însoți de alterări glomerulare importante, proteinurie mare, ambele fiind rar întâlnite în nefropatia indusă de ciclosporina A.

2. Nefropatia analgetică (NA)

Definiție. Boală cronică renală caracterizată prin necroză papilară și nefropatie interstițială cronică (100%), tumori uroepiteliale(8%) și stenoza ateromatoasă de artera renală(4%).

Prevalența estimată pentru NA drept etiologie a IRC este de 1-3% în USA și Europa, există mari variații, fiind mai frecventă în Europa nordică și sudul USA. Riscul dezvoltării bolii renale depinde de frecvența și durata abuzului de analgetice: consumul a cel puțin 2 kg aspirină sau fenacetină mai mult de 3 ani.

Etiologie. Majoritatea analgezicelor, AINS și medicamentele înrudite, individual sau în combinații, pot da NA și necroză papilară, toxicitatea lor fiind aditivă. Medicamente: aspirină, acid aminosalicilic, fenacetină, paracetamol, amidopirină, indometacin, acid N-fenilantranalic, fenilbutazonă, difenilamină, acid mefenamic, acid flufenamic, acid meclofenamic, alclofenac, ibuprofen, fenoprofen, naproxen și sudoxicam.

Nefrotoxicitatea cronică a acestor medicamente este diferită de efectele lot toxice acute.

Patogenie

Aspirina și salicilații se concentrează în cortex și mai ales în medulară în timpul antidiurezei și au distribuție intracelulară. Componentele aspirinacetilate din citoplasma celulară au diverse efecte care sunt mediate de aspirină și de un metabolit reactiv, a cărui formare este mediată de monooxigenaza dependentă de citocromul microsomal P450:

– depleție de glutation prin inhibarea șuntului hexozo-monofosfatului;

– inhibă PG-sintetaza și încorporarea aminoacizilor în proteinele celulare;

– reduc lipogeneza medulară prin blocarea ireversiblă a ciclooxigenazei AG;

– decuplează fosforilarea oxidativă din cortexul renal.

Paracetamolul, metabolitul major al fenacetinei, se concentrează tot în medulară în timpul antidiurezei și are tot distribuție intracelulară. Este metabolizat într-un produs înalt reactiv (prin mecanisme mediate de citocromul P450) care leagă covalent proteinele tisulare, mai ales atunci când glutationul este scăzut.

Alte acțiuni : depleție importantă de sulfat seric cu limitarea utilizării lui în sinteza de proteogli-

cani și glicozaminoglicani (constituenți esențiali ai matricei medulare).

AINS scad sinteza PGE_2 și cresc sinteza de T_XA_2 prin supresia ciclooxigenazei, ducând la vasoconstricție și ischemie medulară.

Aceste efecte duc la moarte celulară citotoxică, ischemie medulară și necroză papilară cu aspect de infarct.

Modificările corticale ale nefropatiei interstițiale cronice sunt secundare obstrucției tubilor din medulara necrotică. NTIC mai poate apărea (rar) independent de necroza papilară: prin aspirină sau alte AINS; are un rol și apoptoza celulară. Carcinogeneza se corelează cu derivații fenacetinici O-aminofenol și N-hidroxilați.

NA s-ar corela cu prezența Ag HLA-A3 și HLA-B12.

Clinic

NA este de 6-7 ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

NA cuprinde urmatoarele forme clinice:

• Necroza papilară – piurie sterilă, hematurie micro sau/și macroscopică, ITU, hidronefroză/pionefroză, litiază renală, nefrocalcinoză, septicemie;

• Nefropatie interstițială cronică – IRC/IRA, gută, HTA, scăderea capacității de concentrare urinară/nicturie, pierdere de sodiu/crampe, acidoză tubulară renală, leziuni glomerulare asociate (proteinurie, SN, hematurie);

• Carcinom cu celule tranziționale – hematurie micro/macroscopică, "rinichi nefuncțional", UIV cu anomalii;

• Stenoză/tromboză ateromatoasă a arterei renale - HTA rezistentă la tratament, HTA malignă, "rinichi nefuncțional", IRA la administrare IEC, deteriorare funcțională renală aparent inexplicabilă.

NA face parte dintr-un sindrom mai vast numit **"sindromul analgetic"** care cuprinde: NA, manifestări gastrointestinale (ulcer gastric - dispepsie, ulcer mare cu simptome atipice și complicații frecvente - hemoragie, perforație, sindrom piloric; abuz de laxative; pancreatite - rar), anemie (prin deficit de fier, anemia din IRC, anemia hemolitică și sideroblastică sunt corelate cu administrarea de paracetamol, methemoglobinemie și sulfhemoglobinemie), splenomegalie, tulburări de comportament, afecțiuni cardiovasculare (ateroscleroză severă, boli cerebrovasculare, boală coronariană ischemică, anevrism de aortă abdominală, boli vasculare periferice), obstetricale (infertilitate, toxemie gravidică, postmaturitate - supresia PG uterine prin abuz analgetic), îmbătrânire precoce (acumulare organică de lipofuscină).

Sindromul analgezic asociat AINS - diferă de sindromul analgezic clasic prin:

– raportul femei/bărbați - 1/1;

– sunt mai puțin frecvente IR severă, anomaliile urinare, hiperparatiroidismul secundar;

– nu s-au observat tumori uroepiteliale.

Paraclinic

UIV +/- pielografie retrogradă; atunci când Rx evidențiază modificări caliceale, trebuie diferențiată radiologic de nefropatia de reflux (NR); atunci când există dubiu de diagnostic se practică PBR, care evidențiază modificări de NI cronică.

Macroscopic:

– rinichi mici cu cicatrici corticale separate prin noduli „tumorali" (hipertrofia corticală în columnele Bertin);

– chisturi multiple de suprafață;

– pe secțiune - necroza papilară (cenușie sau neagră) se identifică rapid;

– mucoasa pelvisului renal și a tractului urinar are zone hiperpigmentare.

Microscopic:

– în necroza papilară totală, toate elementele medularei, ansa Henle, vasa rectae, celulele interstițiale și tubii colectori se află într-o masă de necroză separată clar de celelalte tesuturi; nu există infiltrat inflamator;

– în necroza papilară parcelară doar tubii colectori sunt intacți;

– în stadii precoce ale afectării medulare există necrobioza ansei Henle și a vasa rectae;

– calcificări în zonele de necroză și cele adiacente medularei indemne; LPZ medulare scăzute;

– apar și modificările corticale ale NI cronice: atrofie tubulară și dilatații, fibroză interstițială cu infiltrat celular nespecific difuz sau focal;

– la nivel glomerular aspectul poate fi de la imagine normală a acestora până la glomeruloscleroză globală: glomeruloscleroză focală și segmentară (28%); hialinoză (44%); ischemie glomerulară (62%); fibroză periglomerulară (71%); hipertrofie glomerulară (30%); glomerulonefrită proliferativă – focală, mezangială și extracapilară (10%); glomerulonefrită membranoasă (3%);

– la nivelul vaselor se observă modificări de HTA benignă (61%) cu scleroză hialină arteriolară și îngustarea arterelor mari cu reduplicarea fibrelor elastice și fibroza intimei; se pot suprapune modificări de nefroscleroză malignă (11%);

– scleroza capilară – este caracteristică și este situată în zonele superficiale ale mucoasei tractului urinar, în pelvisul renal, ureter, vezica urinară și în medulara internă; severitatea ei se corelează cu aportul fenacetinic; îngustarea MB a capilarelor este specifică; nu se observă în DZ, HTA, GN sau

în rinichiul senil.

Analize urinare:

– sumar modificat la 80% dintre pacienții cu NA;

– hematuria sugerează consum analgetic crescut, litiază, tumori, cistită interstițială, necroză papilară recentă sau HTA malignă;

– dismorfism eritrocitar - leziuni glomerulare, tumori;

– proteinuria este frecvent < 2g/24 ore, uneori este de rang nefrotic; apare la 90% dintre pacienții cu NA și IRC; este mixtă (tubulară și glomerulară); β2-microglobulina crește paralel cu reducerea RFG;

– 25% dintre pacienți au defect incomplet de acidifiere;

– dintre pacienții cu RFG < 70ml/min/m2, 16% au acidoză renală tubulară distală.

Diagnostic diferențial al NA:

– nefropatia de reflux (NR);

– uropatia obstructivă cronică;

– caverna tuberculoasă medulară;

– diverticuli caliceali;

– rinichiul spongios medular;

– alte cauze de calcificări medulare

Tabel VII: Diagnosticul diferențial între nefropatia analgetică și nefropatia de reflux

CLINIC	NA	NR
•vârsta	< 30 ani	copii > adulți
•raport/sex	femei > bărbați	femei > bărbați
•istoric în copilărie	—	+/-
•ulcer peptic	+/-	—
•colică renală	+/-	—
RADIOLOGIC		
•modificări renale	bilateral	uni- sau bilateral
•calcificări medulare	35%	rar
•anomalii caliceale	toate grupele	polar superior > inferior
•cicatrici corticale	+	+++
•hipertrofie compensatorie	+/-	++
•reducerea dimensiunilor rinichilor pe UIV	+	—
•dilatarea 1/3 inferioare a ureterului	—	+/-
•reflux vezico-ureteral	—	+/-
•calculi renali	5-13%	rar

Tratament

Nu există tratament specific al NA, ci doar al complicațiilor.

Obiective generale:

– suprimarea analgeticelor;

– detectarea precoce a complicațiilor prin:

– menținerea unui flux urinar > 1,5-2 litri/zi (pentru reducerea concentrației medularei);

– corectarea balanței Na cu supliment de sare;

– corectarea acidozei sistemice;

– controlul TA fără diuretice;

– corectarea factorilor de risc cardiovasculari (mai ales hiperlipidemia);

– controlul IRC prin dietă, corecția vit.D, a fosfaților, calciului și a PTH;

– menținerea unui tract urinar neinfectat.

Prognostic

Factori de prognostic nefavorabil:

– continuarea abuzului analgetic;

– scăderea RFG < 20ml/min/m2 cu rinichi mici;

– HTA refractară sau malignă;

– proteinurie persistentă (mai ales tubulară);

– gută secundară sau hiperuricemie severă.

Ocazional, RFG poate scădea marcat după nefrectomie pentru hidronefroză, pionefroză sau tumori uroteliale.

Supraviețuirea > 5 ani a pacienților cu NA este de aproximativ 70%.

Cauzele mai frecvente de deces sunt:

– BCI;

– boli cerebrovasculare;

– septicemia.

Carcinomul tranzițional are prognostic rezervat: la 10 ani supraviețuiesc 50% dintre pacienți.

Evoluție nefavorabilă în HD sau posttransplant renal datorită riscului crescut al complicațiilor vasculare legate de ateroscleroză; în HD, după 5-6 ani, supraviețuirea este < 50%.

3. Nefropatia indusă de litiu

Manifestările renale ale toxicității litiului se traduc prin:

Diabet insipid nefrogen și scăderea capacității de concentrare

– survine la > 50% din tratamentele prelungite cu Li; 20% din bolnavi prezintă poliurie;

– mecanism - rezistența la ADH;

– efectele asupra ADH - prin inhibiția adenilatciclazei ADH-sensibilă, cu scăderea producției de AMPc - mesager secund al acțiunii ADH.

Acidoză tubulară distală incompletă

Boală tubulointerstițială progresivă:

– după terapie lungă cu litiu (la nivele toxice);

– leziuni similare – în abuzul de analgetice sau de droguri psihoactive; modificări ale RFG apar după 10-15 ani de terapie (aproximativ 15% au RFG scăzută).

Este esențială monitorizarea nivelelor serice de litiu, deoarece toxicitatea acută și scăderea capacității de concentrație sunt doză-dependente. Manipularea litiului la nivel renal este similară celei a sodiului; nivele ridicate survin în condiții de depleție volemică, insuficiență renală, terapie concomitentă cu diuretic și/sau AINS.

Amiloridul previne intrarea litiului în tubul distal, atenuând efectul acestuia de inhibiție a acțiunii ADH și este recomandat în tratamentul poliuriei induse de litiu. Poliuria bolnavilor tratați cronic cu litiu poate fi secundară și polidipsiei psihogene.

Biopsiile renale la pacienții cu nefropatie indusă de litiu relevă fibroza interstițială și formarea de microchiste datorată dilatării tubilor.

4. Cisplatina (cis-diclorodiaminoplatina II)

Efecte toxice: IRA; nefrită cronică interstițială; hipomagneziemie cu pierdere renală de magneziu, hipocalcemie, hipokalemie.

Sediul de afectare predominantă - segmentul S3 al tubului proximal. La o doză totală > 100 mg/m2 frecvent se instalează insuficiență renală ireversibilă. Rinichiul este calea principală de excreție a drogului. Drogul și metaboliții săi se concentrează de câteva ori la nivelul cortexului renal, acestea predispunând la nefrotoxicitate. Toxicitatea acută este frecvent reversibilă și poate fi secundară vasoconstricției produse de cisplatină. Hipomagneziemia este unul din cele mai redutabile efecte adverse și poate fi amenințătoare de viață; apare la 70% din pacienții tratați și persistă mai multe luni la > 50% din bolnavi după întreruperea administrării drogului. Toxicitatea este prevenită/atenuată prin hidratare adecvată, diureză, infuzie lentă a drogului.

5. Alți agenți chimioterapeutici

Agenții alkilanți ca metil-N-(2 cloroetil)-N' ciclohexil-N-nitrozoureea (CCNU), 1,3-bis (2 cloroetil)-1-nitrozoureea (BCNU) și streptozocina, utilizați în tratamentul tumorilor solide, exercită nefrotoxicitate dependentă de doză, cu dezvoltare insidioasă, survenind la câteva luni după întreruperea tratamentului. IRC survine la 50% din bolnavii care au primit 1200-1500 mg/m2 de metilCCNU.

Mitramicina - produce necroză tubulară.

Metotrexatul - precipită în nefronul distal; afectare renală la doze > 200 mg/m2, în ph urinar acid.

Alfa și gama interferonul – produc IRA reversibilă prin edem renal și necroză tubulară parcelară. La ME - fuziunea pedicelelor (aspect similar cu cel din nefropatia cu leziuni minime).

Nefropatia indusă de metale grele

TABEL VIII: Nefrotoxicitatea produsă de metale grele

Disfuncție tubulară asociată cu afectare tubulointerstițială cronică	
Bismut	Fier
Cadmiu	Plumb
Crom	Mercur
Cupru	Platină
Uraniu	
Insuficiență renală acută oligurică	
Arseniu	Fier
Bismut	Plumb
Cadmiu	Mercur
Crom	Argint
Cupru	Uraniu
Aur	
Sindrom nefrotic	
Bismut	Mercur
Aur	Litiu
Disfuncție tubulară fără/cu modificări structurale minime	
Litiu	
Afectare tubulointerstițială cronică fără disfuncție tubulară	
Siliciu	
Depozit excesiv de metal cu modificări funcționale sau structurale minime	
Argint	

1. Nefropatia cronică indusă de plumb. Contaminarea cronică este semnalată în industria minieră, a vopselelor, în rafinării, tipografii. Intoxicații izolate s-au observat după consumul de băuturi obținute artizanal (țuică, whisky) sau tratate cu stabilizanți care conțin plumb. Poarta de pătrundere este pulmonară, digestivă și cutanată. Evoluează cu disfuncție tubulară proximală, asociată cu hipertensiune sau gută, nefroscleroză, insuficiență renală progresivă.

Diagnostic

– testul cu EDTA (acid dietiltetraaminodiacetic) al mobilizării plumbului - excreție urinară > 650 mg de plumb după 1-3 zile;

– fluorescența în raze X.

Spre deosebire de intoxicația acută, nivelele de

Pb din sânge nu sunt utile; apariția leziunilor depinde de conținutul cumulat al țesuturilor în Pb.

Nefrita cronică interstițială – apare la ani după întreruperea expunerii, deoarece T1/2 al Pb tisular poate fi de câteva zeci de ani. Osul este principalul loc de depozit. Guta apare la 50% din bolnavii cu intoxicație cronică cu Pb (guta saturnină) și este datorată scăderii clearance-lui pentru urați. Guta este o raritate în IRC; apariția insuficienței renale la debutul hiperuricemiei și gutei sugerează intoxicație cronică cu Pb. HTA sistemică și scleroza arteriolară sunt modificări majore în nefropatia saturnină cronică.

Diagnostic – excreție urinară crescută de Pb chelat după administrare parenterală de 1-2 g EDTA. Fluorescența cu raze X oferă o estimare directă a depozitelor totale de Pb osos. EDTA reduce depozitele totale de Pb și poate fi utilizat în tratamentul intoxicației acute, dar eficiența lui în întârzierea progresiei afectării renale nu a fost stabilită.

2. Cadmiu (Cd)

Este utilizat în industria aliajelor, a sticlei, a coloranților, în electrotehnică, pentru „stabilizarea" spumei de bere. Intoxicația cronică are caracter profesional. Frecvent, intoxicația cu Cd survine simultan celei cu Pb. Absorbția Cd se face gastrointestinal sau în tractul respirator. Poate produce IRA sau IRC. Toxicitatea cronică a Cd are o latență de manifestare de ordinul anilor, se corelează slab cu concentrația sanguină a Cd, poate apărea după încetarea expunerii. Nu există terapie pentru intoxicația cronică cu Cd.

Nefropatia cronică cu Cd evoluează cu: sindrom Fanconi - la un nivel seric al Cd în cortex renal > 200 µg/g (limita superioară a concentrației serice este de 0,7 mg/dl); depozitare în lizozomii din tubii proximali (formând complexe de Cd-metalotioneină), cu tumefierea mitocondriilor; insuficiență renală progresivă; hipercalciurie și litiază renală (25-40% din muncitorii care lucrează în mediu cu Pb); osteomalacie, osteoporoză .

Clinic – predomină durerile osoase și colicile renale.

Diagnostic: Cd urinar > 10 -20 µg/l sau > 10 µg/g de creatinină; examen cu fluorescență cu raze X; estimarea depunerilor prin activare neutronică.

3. Aurul (Au) provoacă patru tipuri de leziuni renale : glomerulonefrită mediată de complexe imune, necroză acută tubulară, sindrom nefrotic și NTIC. Incidentele se produc în cursul tratamentului cu săruri de aur (Solganal, Tauredon). Aurul este stocat în interstițiu, macrofage și în celulele tubului contort proximal sub forma aurozomilor. Cu timpul, apar vacuole și necroze tubulare. Microhematuria și proteinuria de tip tubular sunt principalele modificări renale. IRC este cea mai frecventă cauză de deces. Manifestări asociate: stomatita și demența. Nu există un tratament specific.

4. Mercurul (Hg) determină modificări renale și nervoase. Principalele leziuni renale sunt: glomerulopatia membranoasă, necroza acută tubulară și NTIC. Este afectat preponderent TCP. Poarta de intrare este digestivă, cutanată sau pulmonară.Principala manifestare renală o reprezintă proteinuria formată preponderent din β2-microglobulină. Se asociază diverse forme de sindrom Fanconi. IRC este cea mai frecventă cauză de deces.

Nu există un tratament specific. D-penicilamină este ineficace. Profilaxia NTIC se face administrând, în faza acută, perfuzii cu ser fiziologic, furosemid și dithiotriol.

5. Uraniul se fixează preponderent la nivelul segmentelor S2 și S3 ale tubului colector; provoacă necroză și fibroză interstițială. Primul și cel mai frecvent semn de afectare renală îl reprezintă proteinuria.

Nefropatia endemică de Balcani

Caracteristici: arie endemică în Iugoslavia, Bulgaria și România, de-a lungul Dunării; absența edemelor; absența HTA; disfuncție tubulară proximală severă; β2-microglobulina urinară este prezentă precoce, are valori crescute - se folosește ca test screening pentru populația cu risc; scăderea capacității renale de concentrare; insuficiență renală progresivă după minim 20 ani (frecvent după 30-40 de ani); anemie mai gravă decât nivelul creatininemiei; asociată cu deficiență de seleniu și zinc; incidență crescută a tumorilor uroepiteliale; în patogenie sunt incriminați factori de mediu și familiali.

Macroscopic – de regulă diagnosticul este tardiv, când fenomenele clinice IRC au ca traducere morfologică scleroza renală. Rinichii sunt atrofici, cu suprafața boselată și granulară.

Microscopic – leziunile microscopice sunt cele obișnuite oricărei IRC care evoluează cu rinichi atrofici. Leziunile descrise în IF sunt necaracteristice. Leziunea inițială – greu de precizat – pare a fi glomerulară.

Introducerea hemodializei iterative in tratamentul NEB a ameliorat prognosticul acestor bolnavi.

1. Nefropatia hipercalcemică și nefrocalcinoza

Hipercalcemia cronică ce apare în: hiperparatiroidismul primar, sarcoidoza, mielom multiplu, hipervitaminoza D sau metastaze osoase poate determina afectare tubulointerstițială și insuficiență renală progresivă.

Cea mai precoce leziune este degenerarea focală a epiteliului renal, inițial în ansa Henle și în tubii colectori distali. Necroza celulelor tubulare duce la obstrucție și staze intrarenale, favorizând precipitarea sărurilor de calciu și infecția. Poate apărea dilatația și atrofia tubilor prin fibroza interstițială, infiltrat mononuclear și depozite interstițiale de calciu (nefrocalcinoză). Depozite de calciu pot apărea de asemenea, în glomeruli și peretele arteriolelor.

Clinic, defectul cel mai pregnant este incapacitatea de concentrare maxima a urinii având ca rezultat poliuria și nicturia.

Patogenie

Transportul deficitar al NaCl în segmentul ascendent al ansei Henle e responsabil, cel puțin în parte pentru manifestările clinice. Poate contribui, în plus, răspunsul redus al ductului colector la acțiunea ADH. Reducerea RFG și a FSR apar de asemenea, atât cu hipercalcemia acută severă, cât și cu hipercalcemiile mai puțin severe, dar prelungite. Acidoza tubulară distală și pierderile de Na și K sunt de asemenea descrise în forma lor cronică.

Investigații paraclinice. Radiografia abdominală demonstrează nefrocalcinoza, precum și nefrolitiaza, ultima produsă de hipercalciuria ce acompaniază hipercalcemia.

Tratamentul constă în normalizarea calcemiei și corectarea anomaliei primare a metabolismului calcic.

Prognosticul recuperării funcției renale depinde de severitatea leziunilor la momentul corectării hipercalcemiei. Disfuncția renală în hipercalcemia acută poate fi complet reversibilă. Insuficiența renală instalată progresiv în hipercalcemia cronică nu mai poate fi ameliorată prin corecția tulburărilor calcice.

2. Nefropatia oxalică

Cantitatea totală de oxalat din organism reprezintă suma dintre cantitatea absorbită la nivel intestinal și sinteza de novo; hiperoxaluria poate rezultă fie prin creșterea producției de oxalat fie prin hiperabsorbție intestinală.

Oxalatul sanguin se filtrează în totalitate; se adaugă și secreția tubulară. Excreția renală de oxalat scade paralel cu deteriorarea funcției renale; cristalele de oxalat de calciu se pot depozita în sistemul de conducere cardiac, parenchimul renal, spațiile articulare, pereții vaselor sanguine, oase.

Hiperoxaluria primară și secundară poate determină depuneri de oxalați în rinichi, afectare tubulointerstițială și disfuncție renală progresivă. Histopatologic, se aseamănă cu nefrocalcinoza. Se găsesc depozite de oxalat de calciu în lumenul tubular, în glomeruli și în pereții arteriali.

Hiperoxaluriile primare sunt dezordini autosomal recesive rare, cauzate de defecte moștenite de metabolism caracterizate prin deficiența de enzime hepatice alanin- glioxilat aminotransferaza și D-glicerat hidrogenaza, cu supraproducție de oxalat.

Clinic, în plus față de nefrocalcinoză cu obstrucție tubulară și boală tubulointerstițială cronică progresivă, se adaugă manifestările secundare depunerii extrarenale a oxalatului. Oxaloza sistemică este invariabil fatală. IRC terminală în hiperoxaluria primară tip I apare de obicei după vârsta de 20 ani.

Hiperoxaluriile secundare rezultă din absorbția crescută a oxalaților din dietă (malabsorbția grăsimilor sau rezecție de intestin subțire) sau aport crescut de substanțe care se metabolizează în oxalați (acid ascorbic, etilenglicol, xilitol).

Terapia pentru oxaloza primară și secundară este suportivă. Scăderea oxalatului din dietă (dar nu neapărat și a calciului) poate fi utilă, deoarece calciul precipită cu oxalații în intestin, limitând absorbția oxalatului. În cazul malabsorbției grăsimilor sau rezecției intestinale, reanastomoza intestinală sau alte terapii cu scopul reducerii steatozei pot întârzia progresia bolii renale. Boala recidivează pe grefă. Transplantul combinat de rinichi și ficat, dacă se practică înainte ca oxaloza sistemică să se dezvolte, poate prelungi supraviețuirea prin limitarea dezvoltării insuficienței multisistemice de organ.

3. Nefropatia cu depleție de potasiu

Hipokaliemia, asociată cu depleția K total din depozitele organismului și generată de pierderi gastrointestinale sau renale, poate induce modificări funcționale și histologice ale rinichiului: scăderea capacității de concentrare (rezistență la ADH a tubului); capacitate de diluare normală; amoniogeneză crescută; activare de complement; scădere ușoară a RFG și a FSR; creșterea generării de eicosanoizi; hiperaldosteronism hiperreninemic.

O pierdere de 200 mEq K poate produce o alterare a capacității de concentrare.

Clinic, nicturia, poliuria și polidipsia sunt frecvent întâlnite la pacienții cu depleție cronică de K. Pacienții cu nefropatii hipopotasemice pot avea o

susceptibilitate crescută pentru pielonefrită.

Nefropatia hipokaliemică este caracterizată histologic prin vacuolizarea tubilor proximali, prezența de granule intracitoplasmatice PAS pozitive și chiști în medulara renală. Aceste modificări, ca și cele funcționale, sunt reversibile după normalizarea potasemiei, deși revenirea la capacitatea maximă de concentrare a urinii durează câteva luni.

Defectul de concentrare este generat de rezistența tubulară la ADH și de scăderea concentrației solviților în medulară. Creșterea tromboxanului sintetizat medular poate urma scăderii FSR. Activarea căii alterne a complementului de către amoniac poate iniția și întreține un proces inflamator cu afectare interstițială și tubulară. Progresia spre IRC este rară.

Tratamentul constă în corectarea rapidă a kaliopeniei prin depistarea cauzei și prin administrarea de KCl 1-3g/zi per os sau 40-80mEq/zi iv.

4. Cistinoza

Este o afecțiune rară, autosomal recesivă, caracterizată prin acumulare excesivă intracelulară a cistinei în multiple organe, inclusiv în rinichi. Acest aminoacid se acumulează predominant în lizozomi, datorită unui defect în transportul său lizozomal.

Există trei forme: *infantilă* (se manifestă din prima copilărie, prin poliurie, polidipsie, sindrom Fanconi; IRC apare în primii ani de viață), *intermediară* (are aceleași atingeri, dar se manifestă în a doua copilărie) și *benignă* (este descoperită întâmplător prin examen oftalmologic; nu prezintă afectare renală).

La nivelul rinichilor apar *modificări histologice caracteristice:* inițial deformare în „gât de lebădă" a primei porțiuni a TCP; tardiv, modificări ca în orice IRC, adică scleroză glomerulară, fibroză interstițială ce înconjoară tubii atrofiați; depozite de cistină în celulele interstițiale, dar și în celulele glomerulare și celulele epiteliale tubulare.

Copiii sunt diagnosticați în primul an de viață. Afectarea tubulară precede pe cea a filtrării glomerulare și se manifestă prin sindrom Fanconi (bicarbonaturie, fosfaturie, glicozurie, aminoacidurie, acidurie organică), rahitism, întârzierea creșterii; proteinurie de tip tubular; scăderea absorbției anionilor cotransportați cu Na crește aportul distal de Na care se schimbă cu K, ceea ce duce la kaliureză și hipokalemie. Progresiunea spre IRC este invariabilă și are loc în primii 10 ani de viață. Din stadiile precoce există afectare oculară și hipotiroidism, deficiență de insulină, hepatosplenomegalie, atrofie cerebrală cu tremor intențional, hipotonie generalizată.

Diagnostic: evidențierea prezenței de depozite de cistină în cornee și creșterea conținutului de cistină în lizozomii leucocitari sau ai fibroblaștilor; cistina, disulfidul aminoacidului cisteină, este măsurată după reducția sa în cisteină și se exprimă ca „half-cistină"; la homozogoți, concentrația sa este de peste 5 nmol/mg de proteină celulară (normal sub 0,2 nmol/mg de proteină celulară). Diagnosticul prenatal se face prin culturi de amniocite fetale (celule ce se aseamănă cu fibroblastele și stochează în exces cistină) sau prin măsurarea directă a cistinei în vilozitățile corionice.

Diagnosticul diferențial la copiii mici cu vărsături, deshidratare și incapacitate de concentrare urinară se face cu: diabet insipid nefrogen, uropatie obstructivă, rinichi hipoplazici, boală polichistică renală autosomal recesivă, galactosemie ereditară; la copiii mari cu tulburări de creștere și sindrom Fanconi, cu: acidoza tubulară proximală idiopatică, boala Wilson, intoxicații cu metale grele sau cu antibiotice.

Cistinoza *se tratează* prin ingestie crescută de lichide, reechilibrare electrolitică și prin folosirea cisteaminei (în administrare parenterală sau aplicații topice oculare), care traversează membranele lizozomale și se concentrează în lizozomi, unde reacționează cu cistina și formează un complex de cistină-cisteamină care părăsește lizozomul prin sistemul de transport al aminoacizilor cationici. Eficacitatea pe termen lung a cisteaminei asupra complicațiilor renale și extrarenale este încă necunoscută. Transplantul renal permite supraviețuirea acestor bolnavi, dar se menține afectarea progresivă a altor organe. După transplant, cistina reapare în interstițiu, dar nu și în celulele tubulare și nu compromite funcționalitatea grefei.

5. Sarcoidoza

Atingere renală în 1-10% din cazuri; manifestările sunt variate.

Hipercalcemie (10-20% din cazuri) și hipercalciurie (peste 60% din acești bolnavi) prin nivele crescute de $1,25(OH)_2D_3$ (datorită producției excesive extrarenale sub acțiunea macrofagelor activate). Frecvent se asociază cu nefrolitiaza și nefrocalcinoza; evoluează cu nefropatie interstițială și insuficiență renală.

Disfuncția renală poate să reflecte și nefrita interstițială subiacentă (prezentă la 40% din bolnavi); nefrita granulomatoasă interstițială este mai comună decât forma negranulomatoasă. Ocazional sunt descrise manifestări renale de tip glomerulonefritic.

Tratamentul cu cortizon este eficient asupra afectării renale granulomatoase, hipercalcemiei, hipervitaminozei D, obținându-se remisiunea completă a insuficienței renale. Formele recurente răspund și ele la cortizon.

6. Modificări ale metabolismului acidului uric

Hiperuricemia și hiperuricozuria se complică cu nefropatie urică și cu nefrolitiaza urică. Este neobișnuit ca o hiperuricemie cronică să genereze - fără intervenția altor factori precipitanți - insuficiență renală. IRC este de obicei asociată cu scăderea clearance-ului pentru urați, dar hiperuricemia este rară în absența oliguriei: hiperuricemia peste 10 mg% în IRC are cauze extrarenale.

Generalități – relația dintre hiperuricemie (gută) și afectarea renală comportă două aspecte:

– afectarea renală este primitivă, iar artrita gutoasă este o manifestare secundară;

– artrita gutoasă este procesul patologic inițial, iar nefropatia este o complicație asociată.

În practică, este greu de realizat diferențierea acestor două sindroame și secvența fiziopatologică în momentul coexistenței afecțiunilor renale și a gutei.

Hiperuricemia și bolile renale

Definiție – Guta (artrita gutoasă) este un sindrom clinic caracterizat prin atacuri recurente de artrită predominant monoarticulară, produse de un răspuns inflamator la depunerea de cristale de urat (urat monosodic monohidratat).

Hiperuricemia. Valorile uricemiei normale diferă în diferite grupe populaționale, fiind influențate de numeroși factori. Este acceptată ca limită superioară a concentrației plasmatice normale valoarea de 7 mg/dl (0,42 mmol/l).

Formarea cristalelor de urat este favorizată de soluțiile suprasaturate; riscul cristalizării este proporțional cu nivelul și durata hiperuricemiei.

Solubilitatea uratului în fluidele organismului depinde de compoziția eletrolitică, ph, t°C, conținutul în proteine și prezența sau absența substanțelor de tip proteoglicani, care mențin uratul în soluție.

Metabolismul uraților

Uratul este produs prin degradarea acizilor nucleici și degradarea purinelor din dietă. Eliminarea se face predominant renal. O treime este excretată pasiv în tractul digestiv; cantitatea depinde de concentrația plasmatică. La temperatura corpului, uratul este minim legat de proteinele plasmatice; este complet filtrat la nivel glomerular. La nivel tubular este reabsorbit extensiv (în principal la nivelul tubului proximal) și secretat activ.

Clearance-ul uraților este de aproximativ 1/10 din RFG.

La adultul sănătos, 60-80% din clearance-ul uratului este determinat genetic.

Hiperuricemia de cauză renală

Se datorează scăderii capacității renale de a excreta uratul, în condițiile în care rinichiul nu are și alte disfuncții. Capacitatea redusă de excreție a uratului la membrii aceleiași familii poate duce la apariția gutei primare.

Dintre factorii reversibili care alterează eliminarea renală a uratului amintim:

– diureticele orale;

– metaboliții de tip lactat, corpii cetonici.

Homeostazia uratului în patologia renală

Clerance-ul uraților se reduce precoce, chiar înainte de scăderea semnificativă a RFG. În aceste condiții, balanța dintre aportul de purine din dietă și concentrația plasmatică menține sau nu uricemia în limite normale. Ulterior, clearance-ul uratului scade paralel cu RFG, cu tendință crescută la hiperuricemie. Scade excreția urinară a uratului, crește eliminarea sa în tractul digestiv. Deși eliminarea urinară a uratului este global redusă, per nefron eliminarea este crescută. În IRC, creșterea uricemiei nu este progresivă datorită mecanismelor adaptative flexibile. Concentrații crescute indică un mecanism adițional (droguri, metaboliți, procese acute care interferă cu eliminarea uraților). Hiperuricemia persistentă din unele boli renale se asociaza rareori cu manifestări de tip gutos.

Hiperuricemie importantă se notează în IRA din rabdomioliză sau pancreatita acută sau în azotemia prerenală severă prin deshidratare marcată.

Excreția de acid uric în bolile renale cronice

În timp ce excreția urinară totală de acid uric scade odată cu reducerea RFG, excreția de urat per nefron și excreția fracționată a acestuia cresc. Unele studii au arătat că această creștere a excreției fracționate de urat la pacienții cu clearance al inulinei mai mare de 10 ml/min a fost „eliminată" de către pirazinamidă și sugerează că secreția tubulară a acidului uric a fost menținută la valori crescute de marea cantitate de urat existentă. Când clearance-ul inulinei scade sub 10 ml/min, creșterea excreției fracționate de urat nu mai poate fi explicată prin creșterea secreției tubulare. Efectul uricozuric atât al probenecidului, cât și al benzbromaronei este mai mic la pacienții cu insuficiență renală decât la subiecții normali, acest fapt sugerând reducerea reabsorbției tubulare a uratului.

Există situații particulare în care anumite boli renale se asociază cu o creștere disproporționată a acidului uric sanguin: nefropatia cronică saturnină; amiloidoza renală; boala chistică a medularei; nefropatia analgezică; nefropatia obstructivă; boli familiale; rinichiul polichistic.

Disfuncția renală progresivă nu afectează producția de urați, dar eliminarea renală se reduce la aproximativ 1/3 - 1/2 din producție. Pe măsura agravării afecțiunii renale, excreția extrarenală a uratului crește semnificativ, devenind în timp calea majoră de excreție.

Nefropatia urică saturnină

Particularități – în aceste cazuri rinichii sunt mult reduși de volum, cu suprafața granulară, iar concentrația Pb în oase este mult crescută. Mărimea concentrației osoase a Pb este paralelă, concordantă cu leziunile renale. Infuzia de EDTA crește excreția renală de Pb și reprezintă un important test de diagnostic.

Hiperuricemia discordantă se datorează unui clearance redus al uraților, atribuit la rândul său unei resorbții tubulare crescute a acidului uric.

Afectarea renală secundară

Etiologie : deficitul de hipoxantin-guanin fosforibozil transferază: supraproducție de urați și excreție urinară crescută a uratului. Cristalele de acid uric apar în urină imediat după naștere, iar insuficiența renală se dezvoltă încă din copilărie. Alterarea funcției renale poate fi precipitată oricând, proces reversibil prin diureză alcalină.

În neoplaziile tratate cu agenți citotoxici: supraproducție de urați, care determină frecvent afectare renală acută sau cronică.

Rinichiul gutos: disfuncție tubulară, cu afectare a capacității de concentrare, funcția glomerulară fiind păstrată. Evoluția afecțiunii este lentă. Terapia reduce riscul dezvoltării nefropatiei gutoase, entitate rară astăzi.

a. Nefropatia urică acută

Condiții de apariție: cea mai frecventă situație clinică de nefropatie urică acută apare la pacienții cu leucemii sau limfoame, la care există un turnover crescut al nucleoproteinelor, mai ales în timpul chimioterapiei sau radioterapiei (sindromul de liză tumorală). Insuficiența renală prin creșterea nivelului seric al acidului uric și aciduria urică mai pot complica deficitul parțial de hipoxantin-guanin transferază, asfixia perinatală, efortul fizic excesiv și contractura musculară prelungită din status epilepticus. IRA oligurică la acești pacienți rezultă din obstrucția tubulară renală provocată de precipitarea acidului uric ionizat în tubii colectori.

Fiziopatologie

Ca urmare a obstrucției intraluminale a nefronului distal, apare și dilatația tubului proximal. Acidul este mai puțin solubil într-o urină foarte concentrată cu un ph redus și, astfel, apare precipitarea de acid uric în medulara renală și în papilă (în nefropatia acută). Precipitarea acidului uric poate avea loc și în vasa recta de la nivelul nefronului distal. În această nefropatie funcția renală se corelează, mai degrabă, cu rata excreției urinare a uratului, decât cu nivelul seric al acestuia.

Tabloul clinic al nefropatiei urice acute trebuie suspectat la populația cu risc crescut, atunci când oliguria și scăderea funcției renale apar în condițiile unei concentrații serice foarte crescute a acidului uric sau în cazul prezenței acidului uric sau a cristalelor de urat în sedimentul urinar. Este utilă pentru diagnostic determinarea raportului dintre acidul uric și concentrația urinară de creatinină. La adulții cu IRA, cu nefropatie urică acută, acest raport este > 1. Acest test nu poate fi aplicat la copiii cu nefropatie urică acută, deoarece, în mod normal acest raport este > 1. În IRA de altă etiologie, excreția totală de acid uric este scăzută.

Tratament

Până la apariția terapiei prin dializă, mortalitatea prin această afecțiune era de 45%.Tratamentul pentru pacienții cu risc de a dezvolta nefropatie urică acută constă în a reduce precipitarea intrarenală a acidului uric prin menținerea unui flux urinar crescut, ceea ce se obține prin hidratare orală urmărind TA, diureza, eventuale simptome de insuficență ventriculară stângă; administrare i.v. de lichide la nevoie. Se începe, de regulă, cu 3000 ml/m2 de suprafață corporală/zi. O urină alcalină se obține prin administrarea i.v. de bicarbonat de sodiu sau 1g/6 ore per os. Atunci când ph-ul urinar nu poate fi menținut la 7, se impune administrarea de acetazolamidă (dacă nu există acidoză sistemică). Menținerea unui flux urinar crescut oferă cea mai bună protecție împotriva apariției nefropatiei urice acute; alcalinizarea urinei ar juca un rol mai puțin important în reducerea alterării renale din cadrul hiperuricemiei acute. Se evită folosirea drogurilor uricozurice și, mai ales, a substanțelor de contrast. Cantitatea de urat filtrată poate fi redusă prin folosirea Allourinolului, atât în administrare orală cât și i.v. Inițial se administrează 600 mg/zi. În cazul scăderii FG se reduce doza cu câte 100 mg pentru fiecare 30 ml/min reducere a RFG. Allourinolul este un inhibitor al xantinoxidazei și este foarte eficient în scăderea concentrației serice de acid uric; în timpul tratamentului se observă creșterea excreției urinare de oxipurină, dar IR secundară precipitării xantinei a fost foarte rar observată.

Clearance-ul acidului uric prin hemodializă este de 10 ori mai mare decât cel obținut prin dializa peritoneală: hemodializa este tratamentul de elecție pentru IRA prin nefropatie urică acută. Allopurinolul se dializează, ceea ce impune administrarea unei noi doze postdializă. Pentru prevenirea nefropatiei uratice este utilă terapia de uricoliză, prin administrarea i.v. De uricază care degradează acidul uric în alantoină. Aceasta este foarte solubilă, se filtrează glomerular și nu are acțiune nefrotoxică. Administrarea i.v. de uricază purificată are o acțiune superioară allopurinolului în scăderea concentrației serice de acid uric. Nu s-au înregistrat reacții adverse.

b. Nefropatia urică cronică (nefropatia gutoasă)

Generalități

Hiperuricemia asimptomatică nu produce afectare renală semnificativă. Nefropatia urică cronică cu IRC apare la 10% din pacienții cu gută.

Patogenie

Nefropatia urică cronică se caracterizează prin depozite de urat monosodic în interstițiul renal; aceste depozite sunt localizate în medulară si corticala, existând o reacție inflamatorie cu celule gigante, multinucleate (microtofi interstițiali). Primum movens este precipitarea de urat amorf și urat de sodiu în jurul tubilor renali, cu alterarea epiteliului tubular; acidul uric ajunge într-un interstițiu mai alcalin unde se depozitează ca urat monosodic. Modificările histologice din nefropatia urică cronică sunt ireversibile.

Evoluție. Complicații

– HTA - este o asociere frecventă, care poate agrava disfuncția renală prin modificari degenerative ale arterelor renale;

– ITU - sunt determinate de depunerea de cristale, în special în medulară (PNF recurente);

– obstrucția acută cu IRA.

Prognosticul este agravat de coexistența HTA și a dislipidemiilor, cu predispoziție pentru boală vasculară degenerativă și nefropatie vasculară.

Hiperuricemia asimptomatică din bolile renale cronice

Rareori depășește 10 mg/dl (valorile relativ constante se datorează mecanismelor adaptative extrarenale de eliminare a uraților); datele existente nu demonstrează un efect cert de agravare a disfuncției renale prin această hiperuricemie, cu excepția situațiilor cu hiperuricozurie.

Mecanism de producere: scăderea RFG; creșterea resorbției tubulare a acidului uric; reducerea secreției tubulare de acid uric.

Modalități de reducere a hiperuricemiei: hidratare, aport salin dacă nu există contraindicații (deshidratarea crește concentrația uratului plasmatic); evitarea diureticelor și a drogurilor care cresc uricemia; tratamentul HTA (HTA agravează hiperuricemia); restricția purinică în dietă (carne, alcool); allopurinol - administrat numai în hiperuricemia simptomatică, asociat cu hidratare și tratamentul HTA.

Reacții adverse la allopurinol: dezvoltarea unei reacții acute de hipersensibilitate, de tip nefrită interstițială cu vasculită, este semnificativ mai frecventă la pacienții cu boală renală comparativ cu cei cu funcție renală normală. Apare mai ales la doze neadaptate funcției renale.

NTIC în boli hematologice

1.Mielomul multiplu (MM): afectarea tubulointerstițială din cadrul mielomului multiplu este tratată în capitolul 11„ Rinichiul în alte boli''.

2. Nefropatia din siclemie (drepanocitoza)

Precipitarea hemoglobinei și eritrocitelor se produce în zone cu presiune parțială a oxigenului scăzută (medulara renală). Consecințele sunt: ocluzia vasculară, ischemie, boală tubulointerstițială, uneori necroză papilară, rareori infarcte corticale. Bolnavii au defecte tubulare, în special capacitate de concentrare scăzută și acidoză tubulară tip IV. IRC progresivă este rară, anunțată de proteinurie și HTA, reflectând o glomerulopatie subiacentă. 1/3 din hematuriile la rasa neagra se datorează drepanoicitozei.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă: afecțiune hemolitică rară, cu deficiența a 2 proteine membranare (proteina fixatoare de C8 și factorul de activare/accelerare), făcând eritrocitele sensibile la hemolizarea mediată de către complement. Hemoliza intravasculară determină hemoglobinurie, uneori cu IRA reversibilă. Bolnavii sunt susceptibili la dezvoltarea de microtrombi și necroză papilară. Histologic, pot exista leziuni de boală tubulointerstițială, cu depozite mari de hemosiderină în tubii proximali, putând genera IRC progresivă.

4. Limfoame/leucemii: interesarea renală este evidențiată necroptic la 40-50% din cazurile de limfoame și leucemii. Cel mai frecvent se manifestă ca o complicație a sindromului de liză acută tumorală. Diseminarea în interstițiu poate duce la disfuncție tubulară proximală manifestată ca acidoză tubulară tip II sau sindrom Fanconi.

Nefrita de iradiere. Afectarea renală după iradiere depinde de: doza totală de iradiere, doza pe ședința de iradiere, volumul rinichiului iradiat, vârsta pacientului. Toleranța maximă acceptată pentru rinichi este 20-25 Gy (2000-2500 rad), administrate în 3-5 săptămâni pe întregul rinichi. Efectele sunt mult mai severe dacă aceeași doză sau chiar mai mult se aplică pe mai puțin de 50% din parenchimul renal. Poate fi exacerbată de chimioterapice (ciclofosfamida, cisplatina, bleomicina, doxorubicina).

Complicațiile iradierii: dezvoltarea IRC lent progresivă; proteinurie; pierdere de sodiu cu contracție volemică; anemie, HTA. După mai mult de un an de la expunere, rinichii devin mici, cicatriceali. Hipertensiunea izolată și proteinuria au un prognostic mai bun. Este afectat predominant endoteliul, la nivelul căruia are loc activare plachetară, cu aderarea plachetelor la zona de endoteliu lezat, cu eliberare de substanțe mitogenice

și inflamatorii. Există asemănări clinice și histologice între nefrita de iradiere și sindromul hemolitic-uremic (PTT). Aceste modificări determină stimularea de renină și HTA sistemică, exacerbând afectarea endotelială. În glomerul se observă proliferare mezangială și mezangioliză. Modificările tubulare sau interstițiale pot urma sau precede aceste manifestări, dar mai frecvent sunt sechele pe termen lung. Nefrita cronică de iradiere poate progresa spre IRC. Incidența afecțiunii este în scădere datorită izolării mai bune a locului iradiat și scăderii utilizării iradierii în terapia primară a cancerului.

De menționat nefropatia obstructivă postroentgenterapie, asociază cu IRA, IRC. În practică nefrita de iradiere este un diagnostic de excludere; „beneficiile" iradierii terapeutice mai frecvent întâlnite în practică sunt rezultatul fibrozei ureterale - periureterale - vezicale - perivezicale și se manifestă prin IRC rapid progresivă sau IRA postrenală.

Necroza papilară

Condiții de apariție: DZ; obstrucție de tract urinar; abuz de analgetice; drepanocitoza; rejet de grefă renală; pielonefrită acută obstructivă; mecanismul ischemic este limitat la papile datorită calităților „unicat" ale structurii și funcției acestor zone.

Factori predispozanți

Anatomia

Papila este vârful conic al medularei renale care privește spre pelvisul renal. Există trăsături specifice care separă medulara externă de cea internă: o vascularizație unică; un interstițiu specializat; ramurile terminale ale ramurii subțiri a ansei Henle; ducturi colectoare.

Caracteristicile fiecăruia din acești constituenți structurali și funcția cumulată de a produce hipertonie medulară contribuie la susceptibilitatea papilei pentru necroză și sunt responsabile de alterările funcționale.

Vascularizația

Fluxul sanguin medular circulă de două ori în aceeași regiune, inițial în vasa recta descendente spre papilă și apoi din nou în vasa recta ascendente care drenează papila, menținând hipertonicitatea medularei, ceea ce scade aportul de produși nutritivi și diminuă conținutul de oxigen, cu creșterea conținutului de CO_2 în sânge pe măsură ce se apropie de papilă. O pierdere minimă de capilare generează focare de necroză ischemică. Perfuzia săracă a papilei este răspunzătoare de rolul central al ischemiei în patogenia necrozei papilare. Contextul clinic de apariție a necrozei papilare este asociat cu leziuni de microvascularizație.

Diabetul zaharat are leziuni de microangiopatie diabetică; aproximativ 1/2 din necrozele papilare (NP) sunt înregistrate la diabeticii hipertensivi (vârsta înaintată, HTA - scleroza vasculară); examinarea atentă a papilelor vechilor diabetici relevă microfocare de necroză ischemică; se adaugă și alți factori de risc - infecție, abuz de analgetice.

Drepanocitoza – are leziuni de NP demonstrabile radiologic la mai mult de 1/2 din bolnavi; leziunile obliterative se dezvoltă secundar precipitării intravasculare în mediul sărac în oxigen al medularei. Riscul NP este crescut de infecție, abuz de analgetice.

Rejetul cronic este caracterizat de o vasculită care poate genera necroza ischemică a papilei la 35% din cazuri; aproximativ 65% din cazurile de NP sunt legate de boala renală primitivă responsabilă de IRC.

NP la bolnavii vârstnici cu hidronefroză secundară obstrucției este atribuită ischemiei cauzate de contorsionarea vascularizației medulare de către presiunea pielică crescută în rinichiul hidronefrotic.

Interstițiul este mai bine reprezentat în medulară decât în cortex; crește de la 10-20% în zona externă la aproape 40% la nivelul vârfului papilei. Prostaglandinele medulare sunt esențiale în modularea fluxului sanguin în această regiune; rata dintre activitatea prostaglandin - sintetazei din papilă/medulara externă/cortex este de 100/10/1. Necroza medularei afectează abilitatea acesteia de a sintetiza prostaglandine esențiale pentru menținerea vasodilatației medulare. Microangiopatia diabetică scade producția de prostaglandine prin formarea de microfocare necrotice, scăzând FSR. AINS inhibă activitatea ciclooxigenazei, inducând producerea NP. Administrarea AINS în drepanocitoză este contraindicată deoarece determină o degradare semnificativă a hemodinamicii renale.

Hipertonicitatea medulară este esențială pentru menținerea balanței hidrice. Administrarea de agenți nefrotoxici duce la acumularea acestora conform gradientului de concentrare a medularei, maximum de concentrare fiind atins la vârful medularei. Rolul central al hipertonicității medulare în patogenia NP este exemplificat de nefropatia analgezică (NA). Metabolitul activ al fenacetinei (N- acetil paraaminofenol) și salicilații ating concentrația maximă în medulară. Abolirea hipertonicității medularei prin diureză apoasă determină reducerea concentrației medulare și previne NP.

Anatomopatologic: necroza ansei Henle și a vasa recta (locul de concentrație a acestor droguri). Hipertonicitatea medularei compromite abilitatea de apărare a leucocitelor împotriva organismelor invadante.

Infecția a fost considerată cauză de NP („pielonefrita necrotizantă"). Infecția este mai curând o complicație suprapusă pe focarele necrotice papilare. Prezența infecției accelerează progresia spre necroza papilară completă, dar nu este esențială în dezvoltarea NP. Concentrațiile înalte de amoniac din medulară contribuie la leziunile medulare. Ele sunt suficiente pentru a activa calea alternă a complementului, care apoi poate precipita leziunea medulară. Una dintre cele mai precoce manifestări ale NP este incapacitatea de a concentra maximal urina. Distrugerea arhitecturii papilare normale necesare pentru funcția adecvată a sistemului de schimb în contracurent determină pierderea capacității de a menține hipertonicitatea medulară; afectarea simultană a ducturilor colectoare generează diabetul insipid nefrogen. În consecință apare nicturia, poliuria și incapacitatea de a răspunde la ADH exogen.

Componente tubulare Ansele Henle care ajung la papilă aparțin nefronilor juxtamedulari. Necroza papilară generează doar distrugerea nefronilor juxtamedulari, de aceea IRA nu este frecventă în NP. Scăderea funcției renale survine pe măsura creșterii numărului de papile afectate și a apariției cicatricelor corticale. Decesul poate să survină datorită unei infecții supraadăugate, înainte de instalarea IRC.

Ductele colectoare sunt populate de două tipuri de celule: principale sau intercalate. Primele absorb sodiu, ultimele secretă H^+. Celulele intercalate nu sunt prezente în papilă, deci capacitatea de a menține homeostazia acidobazică este păstrată în NP.

Concluzii: coexistența mai multor factori predispozanți crește mult riscul de NP; un diabetic care folosește analgetice este mult mai expus riscului de NP decât un diabetic care nu folosește analgetice sau un utilizator de AINS nediabetic.

Evoluție și manifestări clinice

Procesul necrotic poate fi localizat la una sau mai multe papile renale, iar în 2/3 din cazuri interesează ambii rinichi. Procesul începe cu focare mici de necroză de coagulare bine delimitată (produsă prin mecanism ischemic vascular) și care se extinde gradat pentru a cuprinde restul de parenchim.

În funcție de localizarea necrozei inițiale, există o formă medulară (mai frecventă la bolnavii cu drepanocitoză), în care necroza afectează regiunea internă a papilei, în timp ce fornixul și vârfurile papilei sunt evitate, și o formă papilară, în care sunt afectate vârfurile papilelor. Leziunile necrotice au o margine îngustă și formează un sechestru care se poate calcifica in situ sau se poate reabsorbi, lăsând un tract sinusal sau o cavitate în loc. Migrarea țesutului necrotic și a sechestrelor este generatoare de colici nefretice și lombalgii (simptomatologie similară litiazei renale). Focarele necrotice sau urina stagnată în sinusuri pot deveni loc de infecție care poate lua aspect de ITU recurentă subclinică sau poate avea o evoluție fulminantă letală.

Manifestările clinice ale NP sunt de tip nefrolitiază sau de tip pielonefritic. Rareori iau aspect fulminant infecțios cu septicemie, nefropatie obstructivă și insuficiența renală rapid progresivă. Rareori NP este descoperită accidental pe UIV sau necroptic. Nivelul insuficienței renale care se dezvoltă depinde de numărul de papile afectate. Pe măsură ce leziunile se extind și apar cicatricile corticale, se instalează insuficiența renală. Creșterea încărcăturii pe glomerulii restanți hiperfiltranți poate contribui la insuficiența renală progresivă terminală. Deoarece nefronii profunzi sunt primitiv afectați, incapacitatea de concentrare a urinei este o manifestare precoce a NP. Poliuria și nicturia consecutive sunt frecvente și pot fi simptomele inițiale pentru care bolnavul se prezintă la medic. Proteinuria este sub 2 g/zi. Piuria este frecventă – 60-80% din bolnavi. Hematuria macroscopică și microscopică este mai puțin frecventă.

Diagnostic

La pacienții simptomatici diagnosticul poate fi stabilit prin cercetarea tesutului necrotic care, la examinarea anatomopatologică, poate fi identificat ca fiind de origine papilară. În absența diagnosticului histologic adecvat, urografia este cea mai bună metodă de diagnostic. Modificările radiologice nu sunt evidente decât la leziuni avansate, iar papilele sunt fie cu sechestru, fie amputate. Ecografia și CT sunt mai puțin utile, dar oferă date mai ales la bolnavii cu funcție renală alterată, la care urografia nu dă elemente semnificative.

Tratament

În absența unui factor cauzal care poate fi îndepărtat (analgezice, AINS) sau corectat chirurgical (obstrucție), tratamentul va fi îndreptat spre complicațiile asociate. Controlul sau eradicarea infecției urinare sunt esențiale. Se va încerca controlul glicemiei diabeticilor. Consumatorilor de analgetice li se recomandă întreruperea drogului sau/și supliment de lichide.

BIBLIOGRAFIE

1. Bennett WM: Mechanisms of aminoglycoside nephrotoxicity. Clin Exper Pharm Physiol 16, 1989.

2. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996.

3. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford, 1992.

4. Cobos E, Hall RR: Effects of chemotherapy on the kidney. Semin Nephrol 13, 1993.

5. Ciocâlteu A.(sub redactia) Nefrologie, Infomedica. 1997.

6. Ciocâlteu A :Nefrita tubulointerstitiala acuta alergic medicamentoasa. Infomedica 5(17), 1995.

7. Cogan MG: Tubulo-interstitial nephropathies - a pathophysiological approach. West J Med 132, 1980.

8. Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.

9. Eknoyan G, mcdonald MA, Appel D, Truong LD: Chronic tubulo-interstitial nephritis: correlation between structural and functional findings. Kidney Int 38, 1990.

10. Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, 1994.

11. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995.

12. Kuncio GS, Neilson EG, Haverty TP: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 39, 1992.

13. Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

14. Nath KA: Tubulo-interstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Am J Kidney Dis 20, 1992.

15. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 35, 1989.

16. Quin JD: The nephrotoxicity of cephalosporins. Adverse Drug React. Acute Poisoning Rev 8, 1989.

17. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR: Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med 320. 1989.

18. Schlondorff D: Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Kidney Int 44, 1993.

19. Schrier RW, Gottschalk CW: Diseases of the Kidney. Little, Brown, Boston, 1992.

20. Stewart JH: Kidney Disease Due to Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, 1993.

21. SukiW., Massry S.: Therapy of Renal Diseases. Kluwer Academic Publisher, 1997.

22. Tisher CC, Brenner BM: Renal Pathology. JP Lippincott, Philadelphia, 1994.

23. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 31, 1991.

24. Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology 4th ed. , Lippincott Williams&Wilkins, 2000.

capitolul 7

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU)

Mănescu Maria, Ciocâlteu Alexandru

Infecțiile urinare sunt o cauză frecventă de morbiditate în populație. În ambulator ocupă locul al doilea, după infecțiile respiratorii. La pacienții spitalizați, ITU reprezintă cea mai frecventă cauză de sepsis cu germeni Gram negativi.

GENERALITĂȚI

Definiție – ITU reprezină colonizarea cu germeni microbieni a tractului urinar la orice nivel, de la meatul uretral până la cortexul renal, urmată de eliminare de germeni prin urină. Această colonizare poate fi:

– pasageră (bacteriemie de pasaj, în general asimptomatică);
– permanentă (infecție urinară evidențiabilă prin uroculturi repetate; frecvent simptomatică).

Bacteriuria semnificativă

După Edward Kass, o bacteriurie $>10^5$ colonii/mm³ este o bacteriurie semnificativă, marker al infecției urinare. Johnson descrie criterii de evaluare mai complexe și cu aplicabilitate clinică pentru aprecierea bacteriuriei semnificative:

– bacteriurie peste 10^2 colonii de germeni coliformi/ml sau peste 10^5 colonii de germeni necoliformi/ml la femeile simptomatice;
– bacteriurie peste 10^3 colonii/ml, la bărbații simptomatici;
– bacteriurie peste 10^5 colonii/ml, la bolnavii asimptomatici (cel puțin 2 uroculturi succesive);
– prezența coloniilor în orice cantitate la bolnavii cu prelevarea urinii prin puncție suprapubiană;
– bacteriurie mai mare de 10^2 colonii/ml la bolnavii cateterizați.

Clasificare evolutivă

Infecția urinară poate fi:

– simplă (instalată pe un aparat urinar indemn);
– complicată (instalată pe un aparat urinar patologic).

Clasificare etiologică

Infecția urinară poate fi:

– specifică (tuberculoasă, luetică etc.);
– nespecifică (cu germeni Gram negativi sau pozitivi, Chlamydia trachomatis, Candida, germeni difteroizi etc.).

Clasificare topografică

Infecțiile urinare nespecifice se pot clasifica în:

a. Infecția căii urinare (de la papila renală la meatul uretral):

– papilita (infecția papilei renale);
– pielita (infecția bazinetului);
– ureterita (infecția ureterului);

– pielocistita/cistopielita (infecţia căilor urinare şi a vezicii urinare);
– cistita (infecţia vezicii urinare);
– uretrita (infecţia uretrei).

b. Infecţia parenchimelor aparţinând aparatului urogenital (rinichi, prostată şi testicul):

– pionefrita (supuraţia intraparenchimatoasă renală);
– prostatita (infecţia prostatei);
– periuretrita (supuraţia periuretrală);
– orhita (infecţia testiculului);
– orhiepididimita (infecţia testiculului şi a epididimului).

c. Infecţii mixte (care cuprind concomitent parenchime şi căi urinare):

– pielonefrita (infecţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal);
– pionefroza (supuraţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal).

d. Infecţia periorgan a aparatului urinar:
– perinefrita (supuraţia perirenală);
– pericistita (supuraţia perivezicală).

PATOGENIA ITU

1. Căi de propagare a infecţiei

Există două căi prin care microorganismele pot ajunge în tractul urinar: calea ascendentă şi calea hematogenă.

Calea ascendentă (canaliculară, retrogradă) este regula; germenii de la nivelul uretrei sau, mai ales, de la nivelul introitusului vaginal ajung în vezică, unde se pot cupla (cu ajutorul unor fimbrii speciale) cu celulele uroteliale sau cu anumite porţiuni ale stratului de glicozaminoglicani (locusuri antigenice specifice complementare). Germenii secretă endotoxine, care produc edem la nivelul orificiului ureteral şi al sistemului pielocaliceal al ureterului, transformându-l într-un tub rigid, inert. Se produce astfel stază şi reflux, cu posibila apariţie a pielonefritei. Rezervorul de germeni este tractul gastrointestinal. De aceea, peste 95% din ITU sunt produse de enterobacteriacee şi de E. faecalis. Dintre enterobacteriacee, cea mai importantă este E. Coli, care este responsabilă de 90% din ITU la pacienţii nespitalizaţi şi 50% la spitalizaţi.

Calea hematogenă (rară) presupune un episod de bacteriemie.

În circa 5% dintre cazuri, mecanismul de producere al ITU este cel *hematogen* (bacteriemie cu diferite puncte de plecare şi invazie ulterioară a tractului urinar şi a rinichiului); este cazul germenilor foarte virulenţi: stafilococ auriu, piocianic, specii din Salmonella, Schistosoma haematobium. ITU hematogene sunt mai rar produse de Brucella, Nocardia, Actinomyces. Cele 2 sindroame: enterorenal (Heitz-Boyer) şi enterobiliorenal sunt frecvente mai ales la femei, datorită constelaţiei endocrine. Intestinul gros, sub acţiunea estrogenilor, are o peristaltică lentă (apare constipaţia cronică) care determină leziuni la nivelul mucoasei colice. Germenii trec astfel în circulaţie şi, ajungând la rinichi, pot produce apariţia pielonefritei. Această cale este descrisă ca mecanism patogenic în pielonefrita primitivă (având punct de plecare un focar stafilococic la distanţă).

E. Coli nu poate produce infecţia rinichiului pe cale hematogenă decât în condiţii experimentale de injectare cu doze letale de E. Coli (şi atunci numai în 15% dintre cazuri). Experimental, injectarea i.v. de 5 x 10^8 E. Coli duce la evidenţierea în rinichi a numai 10^3–10^4 germeni, fără să apară inflamaţie, distrucţie tisulară sau bacteriurie şi, în circa 10 zile, rinichii devin sterili. Incapacitatea tulpinilor de E. Coli de a produce infecţie renală pe cale hematogenă nu ţine numai de absenţa uropatogenităţii lor intrinseci pe această cale, ci şi de proporţia mică din doza totală injectată ajunsă în rinichi. Diverse *alterări ale structurii şi funcţiei rinichiului* cresc susceptibilitatea la infecţie pe cale hematogenă chiar la germenii la care rinichiul intact este rezistent (exemplu: E. Coli):

– obstrucţia la fluxul urinar;
– obstrucţia intrarenală prin cicatrici renale sau prin precipitarea intratubulară de medicamente (sulfonamide);
– factori vasculari: constricţia venei renale, constricţie arterială, hipoTA, HTA ;
– depleţia de K;
– abuzul de analgezice;
– boala polichistică renală;
– administrarea de estrogeni;
– diabetul zaharat.

Modul prin care obstrucţia creşte susceptibilitatea rinichiului la infecţii este neclar; datele experimentale sugerează drept cauză principală *alterări în microcirculaţia renală în timpul fazei obstructive.*

Căi patologice de neoformaţie – fistule urodigestive.

Colonizarea uretrei şi introitusului

Rezervorul de germeni care ajung în tractul urinar este tractul digestiv; la femei, învecinarea anusului cu uretra potenţează colonizarea cu floră fecală. Riscul bacteriuriei secundar colonizării vestibulului vaginal şi uretrei distale depinde de interacţiunea dintre 2 factori:

– dacă speciile bacteriene conțin adezine pentru atașarea de suprafața epiteliului;
– dacă celulele mucoasei au afinitatea crescută pentru aceste adezine.

Celulele mucoasei periuretrale și vaginale la femeile cu ITU recurente au capacitate mai mare de a adera la unele tulpini de E. Coli decât la femeile sănătoase. Femeile care nu secretă antigene de grup sanguin în fluidele organismului (nonsecretoare) sunt în mod particular susceptibile la ITU recurente și celulele uroepiteliului lor se leagă de un număr mai mare de tulpini de E. Coli decât la femeile secretoare. Datorită anatomiei caracteristice (separarea meatului uretral de anus, lungimea uretrei masculine, activitatea bactericidă a lichidului prostatic) bărbații sunt în mod normal protejați împotriva ITU. Absența circumciziei, raporturile homosexuale și cele heterosexuale (cu partenere infectate cu uropatogeni) sunt însoțite de un risc crescut de ITU.

Intrarea germenilor patogeni în VU

Modul în care bacteriile ascensionează din uretră în vezica urinară este încă neclar. S-au propus mai multe ipoteze. Cea mai acceptată este aceea că bacteriile ascensionează în VU în timpul micțiunii datorită fluxului urinar turbulent, dar infectarea VU se produce în funcție de natura germenilor și de interacțiunea cu celulele uroepiteliului. Mecanismul cel mai clar demonstrat prin care bacteriile din uretră ajung în VU sunt manevrele instrumentale: cistoscopie, chirurgie urologică, cateter Foley. Alt mecanism propus: manipularea chiar minimă a uretrei, cum ar fi în timpul actului sexual. Una din metodele de prevenire a ITU recurente la femei este administrarea unui antibiotic imediat după un raport sexual. Trebuie precizat că în timpul actului sexual ajung în vezică germeni saprofiți din vagin și din vestibulul vaginal, dar infecția VU apare doar în prezența altor factori favorizanți:
– factori urodinamici (frecvența și orarul micțiunilor, volumul urinar rezidual rămas în VU);
– modificări hormonale;
– variații în toxicitatea și proprietățile antibacteriene ale urinei;
– obiceiuri personale de igienă;
– virulența florei bacteriene;
– menstruația, prin alterarea florei rezidente.

Multiplicarea bacteriilor în VU și mecanismele de apărare ale VU

Oricare ar fi modul de intrare al germenilor în VU, aceasta are capacitatea de a se „curăța" (steriliza) în 2-3 zile. Aceasta depinde de interacțiunea a trei factori:

a. Eradicarea bacteriilor prin micțiune.

b. Prezența de substanțe bacteriostatice în urină:
– acizi organici nedisociați, care sunt activi în special în prezența unui pH scăzut;
– concentrații crescute de uree și NH_4^+;
– lizozim;
– IgG și IgA;
– osmolaritatea urinară crescută: distruge circa 90% din tulpinile de E. Coli și prelungește intervalul dintre multiplicarea germenilor, deși osmolaritatea urinară crescută inhibă fagocitoza germenilor.

c. Mecanismele intrinseci de apărare ale VU

„Factorul mucos" cuprinde: fagocitoza de către neutrofile și celulele mucoasei epiteliale, excreția locală de acizi organici bacteriostatici, IgG, IgA, peroxidaze, lizozim. Apariția unei infecții a VU depinde de echilibrul dintre proliferarea bacteriană, pe de o parte, și eficacitatea mecanismelor de apărare, pe de cealaltă parte.

Curățarea VU de germeni, prin mecanismele menționate mai sus, nu apare în următoarele situații:
– urină reziduală (crește numărul de germeni rămași în VU și scade raportul dintre suprafața mucoasei și volumul de urină expus la ea, deci scade eficacitatea mecanismelor de apărare ale vezicii);
– corpi străini și calculi intravezicali;
– presiune intravezicală crescută;
– inflamație preexistentă a mucoasei vezicale.

Factorii determinanți ai răspunsului la agresiunea infecțioasă

Gazda

a. Sexul feminin.

Femeile sunt predispuse la infecții urinare din cauza unor condiții favorizante anatomice, endocrine, imunologice. S-a constatat că viața sexuală favorizează creșterea numărului infecțiilor urinare. Se descrie o colonizare cu germeni patogeni prin bariera de germeni saprofiți (lactobacili, stafilococi, corynebacterium și streptococi). Particularitățile locale vaginale sunt responsabile de exacerbarea florei vaginale, care devine patogenă:
– pH-ul secreției vaginale;
– aderența microorganismelor la celulele epiteliului vaginal;
– scăderea producerii de anticorpi specifici cervicovaginali.

Sarcina (uterul gravid determină stază prin comprimarea ureterelor și/sau a vezicii urinare), dar și menstra și menopauza sunt perioade fiziologice din viața femeii care pot favoriza apariția și dezvoltarea infecției urinare nespecifice.

b. Deficiențele imune (datorită apărării deficitare antibacteriene).

Aparatul urinar este încadrat în sistemul imun prin producția de anticorpi anti Antigen O, Antigen K, Fimbrie 1, Fimbrie P (Ac sunt imunoglobuline IgA și IgG).

c. Carențele proteice și vitaminice.

d. Diabetul: glucoza din urină constituie un excelent mediu de cultură, favorizând dezvoltarea uretritei și a vaginitei diabetice, iar pe cale retrogradă a nefropatiei diabetice cu necroză papilară.

e. Afecțiuni biliodigestive cronice (constipație cronică, diskinezii biliare) cu realizarea a 2 sindroame:
- Heitz-Boyer (sindromul entero-renal) care apare în constipație cronică, cu trecerea de bariera digestivă a germenilor din colon, bacteriemie de pasaj, bacteriurie care, pe un teren urinar favorabil, poate declanșa episodul de pielonefrită;
- sindrom entero-bilio-renal.

f. Afecțiuni genitale asociate (vulvovaginite, anexite, uretroanexite).

g. Afecțiuni prostatice (acute și cronice) care alterează potența antimicrobiană a lichidului prostatic.

h. Afecțiuni neurologice (vezica neurologică).

Factorii care țin de aparatul urinar

a. factori care țin de rinichi (de constituția lui anatomică): vascularizația renală abundentă (posibilitate rapidă de însămânțare); absența sistemului reticulohistiocitar renal la nivelul medularei (deficiență în apărarea antimicrobiană); hipertonicitatea medularei: inhibă migrarea leucocitelor; inhibă fagocitoza; inhibă activarea complementului (fracțiunea C4); acțiune anticomplementemică a amoniului; flux sanguin încetinit în medulară. Medulara reprezintă zona cea mai sensibilă a rinichiului, locul inițial și persistent al dezvoltării germenilor.

b. factori care țin de arborele urinar:
- uretra scurtă la femeie (3–4 cm), care se deschide la nivelul introitusului vaginal, unde există o bogată floră patologică, ce poate progresa în vezica urinară;
- la bărbat, micțiunea cu jet turbulent, întreruptă, face ca o parte din flora uretrală să progreseze în vezica urinară;
- posibilitatea refluxului vezico-uretero-renal, care poate fi de 5 tipuri:
  - **pielo-canalicular** – presiunea mare de la nivelul bazinetului face ca urina să pătrundă în tubii distali și colectori;
  - **pielo-interstițial** – peretele subțire al tubilor colectori se poate rupe datorită creșterii presiunii, iar urina pătrunde în interstițiu;
  - **pielo-limfatic** – limfa preia o parte din urina interstițială, fără a avea posibilitatea de a prelua toată urina, o parte pătrunzând prin peretele subțire și fragil al venulelor;
  - **pielo-venos** – urina care nu este preluată de limfă pătrunde prin peretele subțire și fragil al venulelor;
  - **pielo-subcapsular** – presiunea mare interstițială determină pătrunderea urinei pe lângă piramidele renale, până la nivel subcapsular.
- prezența celor 5 sisteme fiziologice (anatomice și funcționale) ce pot ecluza fluxul urinar de la papila renală la meatul uretral:
  - I-a ecluză – aria cribrosa la nivelul papilei renale conține musculatură fină, ce se opune refluxului;
  - a II-a ecluză – ureterul, cu jocul presiunilor și peristaltica sa;
  - a III-a ecluză – meatul ureteral, cu cele 4 mecanisme antireflux:
    * oblicitatea traiectului ureteral prin peretele detrusorului;
    * sistemul de fibre „în cravată" ce pleacă din detrusor, înconjoară ureterul juxtavezical și reintră în vezică (teaca Waldeyer);
    * traiectul strict submucos al ureterului, intravezical (2–2,5 mm) – creșterea presiunii intravezicale comprimând ureterul;
    * orificiul ureteral în fantă, cu un sistem de fibre ce pleacă din col, merg pe bara interureterală, înconjoară orificiul ureteral și se întorc în col. În actul micțional, colul se deschide și orificiul uretral se colabează prin contracția acestor fibre;
  - a IV-a ecluză – colul vezical cu sistemul său sfincterian;
  - a V-a ecluză – uretra prin:
    - aparatul sfincterian;
    - uretra mai lungă la bărbat.
- corpii străini (de exemplu, litiaza urinară sau tumorile aparatului urinar);
- posibilitatea existenței unui obstacol subvezical (se realizează micțiunea incompletă).

Staza favorizează apariția infecției, iar aceasta, la rândul ei, apariția litiazei secundare;
- modificări de statică genitală (cistorectocel, prolaps genital).

Factorii ce țin de germene (în special germeni Gram negativi)

- virulența bacteriană;
- rezistența la fagocitoză prin prezența factorului K (K1) pe capsula bacteriană;
- producerea de hemolizine (crește rezistența la fagocitoză);
- rezistența la activitatea bactericidă a serului (rezistența plasmidică);
- cantitatea de germeni (clasificarea infecțiilor urinare Kass și Johnson);
- localizarea germenului: medulara are apărare slabă, fiind mult mai receptivă la infecții;
- existența fimbriilor (pililor), între 100 și 400, de tip I, II și III, care se atașează pe receptorii uroteliali. Fimbria P (E. Coli și Proteus) mediază legătura cu porțiunea digalactozică a glicolipidelor uroteliale. Punerea în evidență a acestora modifică atitudinea terapeutică, deoarece acești germeni sunt rezistenți la antibioticele cele mai puternice, datorită creării unui bloc funcțional între fimbrii și celula uroteliala (receptori specifici celulari epiteliali).

Factorii de virulență bacteriană care influențează infecția

a. E. Coli reprezintă agentul etiologic al majorității ITU, putând produce o mare varietate de manifestări clinice, de la bacteriurie asimptomatică, la cistită și pielonefrită acută (PNA) severă. Tulpinile de E.Coli care infectează tractul urinar nu reprezintă componentele prevalente ale florei fecale; ele sunt clone specifice care posedă virulență caracteristică, ce le facilitează persistența în interstițiu, în vagin și apoi ascensionarea și invazia tractului urinar. În prezența corpilor străini, a RVU sau a obstrucției invazia tractului urinar poate apărea în absența acestor caracteristici de virulență, ceea ce subliniază atât rolul microorganismului infectant, cât și al gazdei în determinarea ITU.

Uropatogenitatea tulpinilor de E. Coli este dată de prezența antigenului polizaharidic K, care inhibă atât fagocitoza, cât și activitatea bactericidă complement mediată; aceasta crește rezistența E. Coli la răspunsul inflamator și forțează persistența bacteriei în rinichi. Cantitatea de Ag K este importantă: tulpinile bogate în Ag K sunt mult mai capabile să infecteze atât VU, cât și rinichiul, comparativ cu cele sărace în Ag K. Tulpinile de E. Coli izolate din bacteriuriile asimptomatice sunt identice cu cele din flora fecală, sunt sărace în Ag K și bogate în Ag O. În virulență sunt importante și caracteristicile de suprafață ale tulpinilor de E.Coli. Mutația de la aspectul „neted“ la cel „rugos“ semnifică pierderea componentelor hidrocarbonate ale Ag O, ceea ce determină scăderea aderenței la celulele uroepiteliului, creșterea capacității de a activa complementul pe cale alternă și susceptibilitatea la serul uman.

Aderența la uroepiteliu se datorează interacțiunii dintre adezinele specifice de la suprafața tulpinilor uropatogene (lecitine care se găsesc la vârful unor pili sau fimbre de la suprafața bacteriei) cu receptorii specifici de pe uroepiteliu (componentele hidrocarbonate ale glicolipidelor sau glicoproteinelor din suprafața uroepiteliului). Există două tipuri de pili, identici la microscopia electronică și clasificați, în funcție de blocarea de către manoză:

- tipul I – pili care mediază aderența manozosenzitivă și se găsesc pe bacteriile Gram negative, inclusiv E. Coli. Mediază legarea reziduurilor de manoză de pe proteina Tamm-Horsfall din urină de porțiunea carbohidrată a IgA secretorii și de celulele fagocitare. Aderă cu aviditate mai mică de uroepiteliu decât alte adezine. De aceea, prezența lor nu se asociază în mod special cu PNA. Pe de altă parte, legarea crescută de celulele fagocitare poate crește distrucția tisulară și duce la cicatrici, ca urmare a eliberării de radicali liberi de oxigen și alte enzime litice din țesuturi, care rezultă din răspunsul inflamator crescut;
- tipul II – pili implicați în toate treptele de producere a PNA. Sunt adezine rezistente la manoză și reprezintă factorul cel mai important de virulență. Au denumiri diferite, ce reflectă asocierea lor cu pielonefrita (PN) și cu un anume receptor: pilii P, fimbre P, pilii Pap (pielonefrită-asociat), Gal-Gal pili. Astfel, aceste tulpini uropatogene sunt capabile să adere de suprafața mucoasă a gazdei „șuntând“ legarea de polimorfonuclearele gazdei, ceea ce le asigură un „avantaj“ în supraviețuirea acestor tulpini.

Prin studii genetice s-au creat vaccinuri experimentale cu pili P izolați din tulpinile uropatogenice de E. Coli; folosirea lor este încă de perspectivă. Faptul că pilii P nu se leagă de leucocitele PMN umane are importanță dacă bacteriuria apare în evoluția unei PN. Astfel, toate tulpinile de E. Coli izolate în sângele indivizilor normali cu PN exprimă pili P; tulpinile izolate în sânge fără pili P au fost găsite numai la pacienții cu defecte imune, în special cu defecte ale funcțiilor leucocitelor. Diferențe în ceea ce privește cantitatea de receptori glicolipidici există și pe uroepiteliul genital și pe celulele renale, ceea ce ar afecta afinitatea lor

pentru aderarea bacteriilor și ar explica astfel diferențele individuale în susceptibilitatea la infecții. Alte adezine (mai puțin cunoscute) caracteristice tulpinilor uropatogenice de E. Coli:

– fimbrii S – se leagă de resturile de acid sialic de pe celulele epiteliale și fagocite;
– adezine care se leagă de Ag de grup sanguin M;
– adezine afimbriale.

Determinantul major al uropatogenității unei tulpini de E. Coli este suma diferitelor interacțiuni ale adezinelor cu uroepiteliul; dintre acestea, prezența pililor P este cel mai important. În afară de adezinele de suprafață, au fost descrise o serie de alte caracteristici ce se corelează cu virulența:

– producția de hemolizine;
– prezența unei proteine (aerobactina) care leagă Fe;
– rezistența la efectul bactericid al serului uman;
– producția de colicin V;
– capacitatea de a fermenta salicina;
– capacitatea de a induce răspuns inflamator (prin endotoxine).

Datorită caracteristicilor de virulență, tulpinile uropatogenice de E. Coli sunt capabile să invadeze tractul urinar normal, să pătrundă în sânge și să declanșeze o serie de răspunsuri inflamatorii. Aceste răspunsuri includ: febră, răspuns acut citokinic care implică IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală, creșterea proteinei C reactive. Infecțiile asociate cu răspuns inflamator acut nu se asociază cu cicatrici cronice sau progresive. Studii efectuate pe copii de ambele sexe au demonstrat că acele tulpini de E.Coli care nu induc răspuns inflamator acut și care nu prezintă fenotip uropatogenic sunt cele responsabile de posibilele cicatrici renale asociate RVU. Persoanele nonsecretoare prezintă risc crescut de a dezvolta cicatrici.

b. Alte specii bacteriene:

Proteus mirabilis se caracterizează prin următorii factori de virulență:

– flageli și fimbrii manozo-rezistente cu rol în aderarea la uroepiteliu; sunt similare pililor P ale E.Coli;
– după aderarea de uroepiteliu, eliberează 3 enzime de virulență: urează, hemolizină, protează.

Prezența ureazei reduce necesarul de germeni necesari pentru a produce infecție, se asociază cu o formă virulentă de PNA și cu formarea de calculi. Atât ureaza, cât și hemolizina sunt citotoxice pentru celulele tubilor contorți proximali.

– o IgA-protează care distruge IgA normal prezentă în urină, jucând rol în ascensionarea germenilor.

Klebsiella – tulpinile izolate de la pacienții cu PN prezintă rezistență la acțiunea bactericidă a serului, sunt aerobactin pozitive și posedă fimbrii tip I.

E. faecalis – are capacitate crescută de a adera la uroepiteliu. Dacă ajung în sânge (de la rinichi) au mare capacitate de a adera la endoteliu, producând endocardită.

Factorii iatrogeni (infecții nosocomiale)

– după manevre endourologice: cistoscopia, pielografia, cateterismul ureteral sau uretral cu intenție terapeutică sau diagnostică, care pot duce la apariția pielonefritei.

Factorii de protecție locali ai aparatului urinar

– presiunea pozitivă din arborele urinar (10 cmH_2O din sistemul pielocaliceal și 60–70 cm H_2O din uretra normală);
– spălarea mecanică a arborelui urinar, produsă de urină;
– diluția urinii (scade numărul de germeni);
– stratul protector de glucozaminoglicani (GAG);
– gravitația;
– funcționalitatea sistemelor ecluzale fiziologice și anatomice.

Vezica urinară are și ea mecanisme specifice de apărare, prin evacuarea completă a urinii și prin mucoasa protectoare care poate distruge germenii.

BACTERIOLOGIA INFECȚIILOR DE TRACT URINAR

Tractul urinar, cu excepția uretrei, este în mod normal steril. Germenii care colonizează uretra distală și tegumentele la ambele sexe sunt Stafilococcus epidermidis, difteroizi, Mycoplasma, lactobacili, Gardnerella vaginalis, anaerobi; produc rar ITU. La nivelul organelor genitale externe, la ambele sexe se poate întâlni Mycobacterium smegmatis. Între pubertate și menopauză, vaginul are un pH acid; înainte de pubertate și după menopauză, pH-ul secreției vaginale este între neutru și alcalin. Aceste modificări de pH determină modificări ale florei vaginale: la un pH alcalin/neutru predomină coliformi, bacteroizi, micrococi, streptococi; în mediu acid predomină lactobacili, dar există și difteroizi, streptococi alfa hemolitici, coci anaerobi.

La spitalizați, apariția unei ITU noncolibacilare sau a unei ITU cu germeni rezistenți la antibiotice este determinată de trei factori: modificarea florei tractului intestinal, cateterizarea urinară, prezența unor anomalii structurale/funcționale. În aceste

situații, germenii mai frecvent implicați sunt Serratia marcensces sau Pseudomonas aeruginosa. S. saprophyticus produce frecvent ITU simptomatice la femei tinere, active sexual. ITU cu Proteus sunt mai frecvente la băieți între 1–12 ani, în timp ce la bărbații vârstnici cu prostatism apar frecvent ITU cu E. faecalis. ITU cronice cu Proteus, datorită eliberării de urează, determină alcalinizarea urinei și litiază de struvită. ITU cu germeni anaerobi apar numai în anumite condiții favorizante; în mod normal, uretra distală a ambelor sexe este populată de germeni anaerobi în special Gram pozitivi, dar o ITU cu anaerobi apare predominant în condiții de obstrucție (tumori maligne).

ITU polimicrobiene apar în câteva situații clinice:
- cateterizare urinară de lungă durată;
- corpi străini (calculi, tumori);
- vezică neurologică;
- fistule între tractul urinar și tubul digestiv sau tractul genital.

Germenii cu afinitate pentru aparatul urinar se pot clasifica:
- *germeni Gram negativi:* Escherichia Coli (cel mai frecvent germene implicat în infecțiile urinare 50-85%), Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus (mirabilis, vulgaris, morgagnii, retgeri), Shigella, Pseudomonas Aeruginosa (piocianic);
- *germeni Gram pozitivi:* Enterococ (fecalis, haemophilus), Stafilococ (epidermidis, aureus și saprofiticus – novobiocilin rezistent, care apare fecvent la femei tinere);
- *germeni saprofiți:* difterioizii (genuri de streptococ și stafilococ care, ajunși în vezică, devin patogeni);
- Chlamydia trachomatis (*germene cu dezvoltare intracelulară*), Mycoplasma, Ureoplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis;
- *fungi:* Candida albicans, Criptococcus neoformans, Aspergilus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Blastomyces;
- *bacterii anaerobe:* Clostridium perfringens, Fusobacterium, Bacteroides;
- *virusuri* (citomegalovirus, adenovirus).

Stafilococi

- germene Gram(+), imobil, nu formează spori și este facultativ anaerob;
- stafilococul epidermidis: face parte din flora normală cutanată; poate deveni germene oportunist, dând ITU în special la copii sau bărbați vârstnici care au suferit manevre instrumentale;
- stafilococul saprophyticus – cauză frecventă de infecții urinare la femei, în special la cele cu vârstele între 16 și 30 de ani; foarte rar la bărbați. Sursa infecției este rar cunoscută; posibil din plăgi cutanate ale persoanelor care lucrează cu animale;
- rezistent la novobiocin, sensibil la penicilină, ampicilină, meticilină, eritromicină.

Enterobacteriacee

E. Coli (colibacilul)
- cel mai frecvent germene întâlnit în ITU; reprezintă peste 90% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv;
- bacil Gram(-), deloc/puțin mobil; crește ușor pe culturi, la 30–42 grade (optim: 37 grade Celsius);
- colibacilii izolați din ITU simptomatice (în contrast cu ITU asimptomatice) posedă doi sau mai mulți factori de virulență: Ag K, lipopolizaharidul (Ag O complet) adezină rezistent/sensibil la manoză, rezistența la efectul bactericid al serului, producția de hemolizine.

Klebsiella pneumoniae (bacilul Friedlander)
- reprezintă aproximativ 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv; secretă o beta lactamază ce hidrolizează toate tipurile de peniciline (penicilina G, ampicilină, carbenicilină, etc) și constituie frecvent flora de substituție orofaringiană la pacienții sub penicilinoterapie;
- bacil Gram(-), imobil;
- implicat în infecțiile intraspitalicești de tract urinar.

Proteus
- bacil Gram(-), cu aspect proteiform, foarte mobil;
- reprezintă cca. 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv și face parte din flora de substituție la pacienții spitalizați; P. rettgeri, multirezistent, este, prin excelență, germene de suprainfecție nosocomială (sonde urinare);
- ITU cu Proteus se asociază aproape întotdeauna cu litiază coraliformă. Alcalinizarea urinii (datorită ureazei foarte active) favorizează formarea de calculi.

Enterobacter
- asemănător morfologic și biochimic cu Klebsiella, cu excepția faptului că este foarte mobil. Posedă o beta lactamază care inactivează majoritatea cefalosporinelor din generațiile 1 și 2. Face parte din flora normală a tractului gastrointestinal; poate deveni patogen producând ITU la spitalizați.

Serratia
- implicată în infecții severe în mediu spitalicesc, în special în serviciile de urologie și

ATI sau la noi născuți, persoane debilitate, pacienți ce primesc imunosupresoare.

Citrobacter

– face parte din flora intestinală saprofită. Poate deveni patogenă producând ITU sau suprainfecții la spitalizați; frecvent la bătrâni, pacienți debilitați.

Pseudomonas

– Gram (-); P. aeruginosa (bacilul piocianic) se găsește în scaun la cca. 5% din indivizii sănătoși și la aproximativ 50% din spitalizați. Frecvent, infecția succede manevrelor endourologice, în special la imunodeprimați, drogați, ventilați mecanic, arși, pacienți care primesc antibiotice perioade prelungite și în doze mari (este multirezistent la antibiotice). Sensibil la tobramicină, carbenicilină, gentamicină, ticarcilină, dar poate deveni rezistent și la acestea.

Chlamydia trachomatis

– microorganism implicat în mai mult de jumătate din uretritele negonococice la bărbați, epididimite acute la tineri, infecții ale tractului urogenital la femei; transmitere pe cale sexuală;
– se multiplică intracelular similar virusurilor;
– este anaerob, sensibil la tetraciclină.

Ureaplasma urealyticum

– implicat în 5–10% din uretritele negonococice; transmiterea bolii se face pe cale sexuală.

Mycobacterium Tuberculosis (bacilul Koch)

– bacil subțire, imobil, aerob, nu formează spori, necapsulat; evidențiat prin metoda Ziehl – Neelsen;
– este foarte ușor distrus de căldură; rezistent la agenți chimici și uscăciune; poate persista viu multe luni în camere, pe paturi;
– rinichiul este cel mai important sediu al TBC extrapulmonare; invazia rinichiului de către BK se face pe cale hematogenă; ulterior se produce răspândirea infecției distal la uretere și la VU, iar la bărbați, la prostată, la vezicule seminale, la epididim.

Fungi

– agentul etiologic cel mai frecvent este Candida;
– ITU fungice apar la:
  * pacienții cateterizați urinar ;
  * cei care au primit antibiotice cu spectru larg;
  * la diabetici;
  * la cei ce au primit corticoizi;
  * la copiii cu malformații anatomice congenitale ale tractului urinar;
  * la transplantații renal.

Mai frecvent, tractul urinar este sediul metastatic al unei candidoze sistemice, predominant cu C. albicans sau C. tropicalis. Infectarea pe cale hematogenă a rinichiului poate apărea și în coccidiomicoze și blastomicoze, cryptococoză (foarte frecventă la imunodeprimați). Cryptococcus neoformans poate produce necroză papilară + pielonefrită + piurie, asemănătoare TBC renourinar. De aceea, în prezența unor situații clinicoepidemiologice sugestive, pacienții cu piurie sterilă trebuie să atragă atența asupra unei infecții fie fungice, fie TBC, fie chlamidiale.

Virusuri

Două grupuri de virusuri pot mima ITU fungice sau bacteriene:
– adenovirusurile tip 21 și 11 produc aproximativ un sfert din cistitele hemoragice la copiii de vârstă școlară;
– ITU cu polyomavirusul BK apar la imunodeprimați, transplantații renal.

FRECVENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIA ITU

1% din nou-născuți au bacteriurie, raportul băieți/fete = 2–4:1 datorită anomaliilor congenitale urogenitale, mai frecvente la băieți. La prematuri, bacteriuria este de 4 ori mai frecventă decât la nou-născuții (NN) la termen și 1/2 din ei au RVU (reflux vezico-ureteral). După prima copilărie și până la aproximativ 55 ani, când începe să apară hipertrofia de prostată, ITU apar mai frecvent la sexul feminin.

La fete de vârstă școlară apare ITU în procent de 1-2 %, din care 1/3 sunt simptomatice; la 80% pot apărea unul sau mai multe episoade de recurență a ITU; 20% au RVU. La acestea, chiar dacă urina se sterilizează ulterior, bacteriuria reapare în momentul începerii vieții sexuale sau în timpul gravidității. Dintre gravidele cu bacteriurie, circa 60% aveau bacteriurie și înaintea sarcinii.

Bacteriuria asimptomatică este frecventă la femei, având o prevalență de 2–4% pentru femeile tinere și 10% pentru vârstnice. Prevalența bacteriuriei asimptomatice în rândul populației de sex feminin înregistrează o creștere de aproximativ 1% pe fiecare decadă de viață, fenomen observat indiferent de grup etnic și localizare geografică. Prin contrast, bacteriuria asimptomatică este rară la bărbații sub 60 de ani; după această vârstă, prevalența începe să crească și în rândul bărbaților, atingând valorile întâlnite la femeile vârstnice. Aproximativ 40-50% din femei au cel puțin un episod de ITU în viața lor. Bacteriuria apare rar, la bărbații >50 ani în absența manevrelor instrumentale urologice. Homosexualitatea prezintă risc crescut de ITU.

La vârstnici, ca urmare a afecțiunilor prostatice, frecvența ITU crește foarte mult la sexul masculin. La 70 ani, bacteriuria este de 3,5% la bărbații asimptomatici și de aproximativ 15% la spitalizați. Peste 70 de ani, bacteriuria crește la ambele sexe, putând ajunge la 25–50%, cu o mică diferență în favoarea femeilor.

Persoane cu risc crescut de ITU

- gravidele – ITU se diagnostichează la 4-10%; din ele 1/3-1/4 fac PNA; 25-33% au ITU postpartum pe o perioadă care se poate întinde până la 10-14 ani postpartum; 30% evoluează spre PNC;
- nou-născuții care au stat în ATI au risc crescut, datorită contaminării cu tulpini de E.Coli cu fimbrii P;
- femeile active sexual (actul sexual crește riscul ITU). Folosirea de dispozitive intrauterine (sterilet), prin modificarea florei vaginale, e însoțită de risc crescut de ITU simptomatice;
- persoanele cu orice fel de anomalii anatomice sau neurologice ale tractului urinar care duc la obstrucție urinară incompletă sau micțiune incompletă; frecvent agenții etiologici sunt tulpini nonuropatogenice bacteriene. Factorii de risc ai ITU sunt: distensia VU, RVU, micțiunea prin „prea plin", volum rezidual urinar mare, litiază de tract urinar, obstrucție extrinsecă a VU, prezența de sonde uretrale;
- transplantații renal au risc de 35-80% de a dezvolta ITU, dacă nu se administrează profilaxie antimicrobiană. Aceasta se datorează complicațiilor mecanice postoperatorii, ITU prezente preoperator și prezenței de catetere urinare postoperator, traumatismelor fizice și imunologice pe care rinichiul le suferă, terapiei imunosupresive. ITU care apar în primele 3 luni posttransplant se asociază frecvent cu invazia grefei, bacteriemie și rată crescută de recădere când sunt tratate convențional cu antibiotice. ITU care apar mai târziu sunt de obicei benigne și se vindecă prin tratament convențional cu antibiotice, timp de 10-14 zile; rar se asociază cu bacteriemie și au prognostic bun. Excepție fac cazurile asociate cu calculi, uropatie obstructivă sau VU prost funcțională.

IMPACTUL CLINIC AL ITU

ITU, IRC și HTA

ITU necomplicate, în absența unor leziuni de tract urinar sau a altor boli renale, nu duc la deteriorarea funcției renale. Majoritatea leziunilor renale cauzate de ITU se dezvoltă în copilărie, de obicei asociate cu anomalii anatomice sau funcționale, în special RVU. Studii efectuate pe copii între 5 și 15 ani au demonstrat că dacă cicatricile renale nu apar până la vârsta de 5 ani, atunci rinichii, în fața unei bacteriurii continue și a RVU, rămân indemni și creșterea renală nu este afectată. La copiii cu episoade pielonefritice înainte de 5 ani apar nu numai cicatrici renale, dar și scăderea RFG și incapacitatea creșterii renale compensatorii. La acești copii, profilaxia pe termen lung cu doze mici de antibiotice are rezultate încurajatoare. PNC este cauza cea mai frecventă de HTA secundară la copii (30% din HTA pediatrică) și este o cauză frecventă de HTA secundară la adulți.

ITU și sarcina

Dintre gravidele cu bacteriurie asimptomatică, 1/2 devin simptomatice și 25-30% fac PNA. PNA se poate asocia cu sindrom de detresă acută respiratorie a adultului și CID. A fost descrisă asocierea bacteriuriei de sarcină cu anemie, HTA, scăderea RFG și scăderea capacității de concentrare urinară. ITU ale gravidei sunt însoțite de risc crescut de hipotrofie fetală și de moarte neonatală, în special la gravidele cu HTA și la cele la care nu s-a reușit eradicarea infecției. Mecanismul prin care bacteriuria are efect asupra evoluției sarcinii este neclar, deși s-a sugerat un efect advers al endotoxinelor bacteriene asupra circulației placentare. În sarcină este necesar un screening de rutină al bacteriuriei. La gravidele cu bacteriurie s-a evidențiat un risc crescut de HTA (de 3 ori mai frecventă) și de preeclampsie (de 7 ori mai frecventă).

ITU și durata de viață

Impactul ITU asupra duratei de viață este diferit în funcție de germene, vârstă etc. Sepsis-ul cu germeni Gram (-) cu punct de plecare în tractul urinar poate avea consecințe letale. Bacteriuria la vârstnici se asociază cu risc crescut de mortalitate; bacteriuria asimptomatică este mai curând un marker al unui organism tarat și a unor posibile deficite imune.

DIAGNOSTICUL ITU

Situațiile clinice în care este necesar un examen citobacteriologic al urinei

Simptomele ce evocă infecția urinară: polachiurie, disurie, tenesme, febră (arată de obicei afectare înaltă sau prostatică), dureri lombare, modificarea aspectului urinei.

Infecția urinară este *asimptomatică* la 30% dintre bolnavi. Există anumiți indivizi care, asimptomatici fiind, au risc crescut de ITU și necesită examen de urină: copiii (la NN din cauza malformațiilor urinare; preșcolari și școlari, din cauza refluxului vezicoureteral); femei de vârstă sexuală; gravide; bărbați vârstnici; persoane imobilizate; diabetici; persoane care au suferit investigații instrumentale (cistoscopie), cei operați pe căile urinare, purtătorii unei sonde urinare.

Condiții de recoltare corectă a urinei

– recoltare din mijlocul jetului urinar, din urina de dimineață, la o persoană care nu a urinat de câteva ore, după toaleta riguroasă a organelor genitale externe. Se recoltează circa 50-100 ml de urină (după eliminarea primilor 10-20 ml de urină);
– puncție suprapubiană – metodă sigură de obținere a urinei vezicale, utilizată în caz de infecții cu germeni neobișnuiți, uretrite. Incidente minime (sub 1% hematurie ce dispare în 24 ore). Tehnică: la o persoană care nu a urinat de cel puțin 4 ore - după palparea globului vezical, dezinfecție cu alcool iodat, apoi puncția vezicii la 1,5-2 cm deasupra simfizei pubiene (cu un ac de puncție lombară);
– prelevare la NN: aplicarea unui sac de plastic aderent la piele (după dezinfecție) și scoatere după micțiune; la fel la vârstnici cu incontinență urinară;
– recoltare la un purtător de sondă: după dezinfecție locală se puncționează sonda în porțiunea sa inițială (nu din punga de drenaj, unde bacteriile se multiplică).

După recoltare, analiza urinei se face imediat sau după câteva ore, dacă e ținută la +4°C (urina este un bun mediu de cultură și menținerea la temperatura camerei câteva ore duce la multiplicarea germenilor).

Interpretarea rezultatelor

– în funcție de prezența bacteriuriei, leucocituriei, hematuriei, cilindruriei, cristaluriei.

Bacteriurie

Bacteriurie semnificativă = 100.000 bacterii/ml. La un singur examen de urină, probabilitatea de IU este de 80%, la 2 examene succesive de 95%, la 3 uroculturi pozitive cu același germene este 100%. *(Tabelul I)*

Condiții de ITU, dar cu bacteriurie între 1.000 – 10.000 germeni/ml:
– recoltarea urinii s-a făcut la mai puțin de 4 ore de la ultima micțiune;
– prezența unei sonde urinare cu scurgere continuă a urinei, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor în vezica urinară;
– diureză abundentă (lichidiană/medicamentoasă);

Tabelul I: Frecvența germenilor resposabili de ITU

	Prima ITU sau ITU trenante (%)	ITU recidivante	Bolnavi operați sau sondați
E. Coli	84	75	20
P. mirabilis	7	7	20
Enterococi	5	5	–
Klebsiella	2	8	35
Stafiloc epidermidis	1	–	–
Serratia	–	–	8
Enterobacter	–	–	10
Pseudomonas aeruginosa	–	–	4
Alte bacterii	1	5	3

– administrarea prealabilă a unui antibiotic sau antiseptic, ceea ce poate reduce bacteriuria la zero în câteva ore;
– pH urinar foarte scăzut, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor;
– germeni care cresc dificil (Pseudomonas).

Leucociturie

Afluxul de leucocite excretate în urină reprezintă răspunsul inflamator al mucoasei căilor urinare la o agresiune microbiană. 10-20% din IU pot evolua fără leucociturie. Există și situații inverse: leucociturie patologică fără bacteriurie semnificativă: uretrite, TBC urogenitală, tumori ale căilor excretorii, calculi în migrare, în timpul tratamentelor cu analgezice/ cloraminofen, la deshidratați.

Afecțiuni cu simptomatologie de IU în absența unei bacteriurii semnificative

Sindrom uretral

– apare de obicei la femei tinere fără antecedente de IU; prezintă polakiurie și usturimi la micțiune, ca într-un sindrom cistitic. Bacteriuria este sub 1.000/ml și leucocituria sub 1.000/ml/min. Examenul clinic trebuie să excludă vaginite/herpes genital. În majoritatea cazurilor, sindromul uretral pare a fi produs de Chlamydia trachomatis (care se pune în evidență prin culturi și imuofluorescență) sau de Ureoplasma urealyticum.

Infecții urinare decapitate

O singură priză de antibiotic poate steriliza urina temporar; recoltarea urinei trebuie să se facă înaintea terapiei antibiotice.

TBC urinară

Leucociturie sterilă, pH constant acid al urinei etc.

Obstrucții pielice sau/și ureterale

Pot uneori împiedica apariția bacteriuriei. Ne gândim la infecții urinare înalte, severe dacă apar febră, dureri lombare; UIV arată rinichi mut; se impune tratament chirurgical.

Abcese renale

Pot complica o pielonefrită sau septicemie (în special cu stafilococ); nu se însoțesc de bacteriurie. Clinic: febră, dureri lombare; sumarul de urină poate fi sărac.

Bilharzioza urinară

– parazitoză în țările cu endemie de Schistosoma haematobium.

Cistite virale

– apar în cursul unei viroze, cu eliminare de virusuri prin urină; cistita hemoragică virală la copil are evoluție benignă.

La femeile tinere există 2 sindroame frecvente:

– cistalgia = dureri pelvine, uneori violente; poate fi produsă de o IU sau se datorează unui factor hormonal și/sau unei componente psihosomatice;
– sindrom premenstrual.

Alte afecțiuni cu simptomatologie de infecție fără bacteriurie

– litiază, tumori uterine, DZ.

DIAGNOSTIC POZITIV

Anamneză. Examen obiectiv

Un prim episod de ITU la o femeie nu impune investigații suplimentare; simptomatologia se remite spontan sau după terapie cu doză unică de antibiotic. O primă infecție urinară la un bărbat survine în 3 situații, care impun internarea pentru investigații, în vederea precizării factorului favorizant:

– la bărbați sub 20 ani – de regulă, o malformație;
– între 20-50 ani – prostatită cronică, eventual litiază;
– peste 50 de ani – hipertrofie benignă sau malignă de prostată, stricturi uretrale sau ureterale, neoplasm de vezică urinară.

Semnele sau simptomele ce sugerează sepsisul – febră, frisoane – impun spitalizarea de urgență și administrarea unei antibioterapii parenterale; investigațiile preced instituirea terapiei (uroculturi) și vor fi continuate (UIV etc.) după ameliorarea tabloului clinic. Este necesară anamneza cu privire la istoricul ITU, boli renale, boli asociate: DZ, scleroză multiplă, alte boli neurologice, antecedente de litiază renală, manevre instrumentale pe tractul genitourinar în antecedente; examen neurologic, pentru a exclude vezica neurologică. La bolnavii cu antecedente de ITU se insistă asupra următoarelor: activitate sexuală, răspuns la tratament al ITU, relația temporală a recurențelor cu momentul întreruperii tratamentului. Femeile cu sindrom acut uretral produs de C. trachomatis pot răspunde doar temporar la terapie antichlamidială, datorită lipsei de tratare a partenerului sexual (in-

fecție „ping-pong"); este necesară tratarea simultană a ambilor parteneri. La femeile care au recurențe sub formă de recăderi – majoritatea apar la 4-7 zile de la oprirea unui tratament de 14 zile; reinfecțiile apar la intervale mai mari de la oprirea tratamentului. Bărbații cu prostatită cronică prezintă frecvente recăderi ale ITU; în anamneză se va insista asupra modificărilor fluxului urinar, disuriei, nicturiei.

Examenul de urină

a. Bacteriuria (B)

Există 4 teste de evidențiere a B:

Testul de reducere a nitratului Griess – se bazează pe reacția de reducere de către bacterii a nitratului din urină în nitrit apoi, cu ajutorul unor dipstick-uri, se măsoară nitriții. Are acuratețe pentru depistarea enterobacteriaceelor, dar nu și a germenilor Gram (+). Rezultate fals negative pot apărea în deficiența de nitrați în dietă sau în caz de poliurie. Este un test de screening. În asociație cu testul Griess poate fi folosit **testul pentru esterază leucocitară:** este pozitiv în prezența a >10^5 enterobacteriacee/ml și a piuriei. Testul negativ are o valoare predictivă de 97%. Reacții fals negative pot apărea în: prezența de gentamicină sau de cefalexină în urină, proteinurie.

Reducerea clorurii de trifenil tetrazolium în trifenilformazan (care are culoare roșie) de către bacterii. Reacții fals pozitive: ingestia de cantități crescute de vitamina C, pH urinar >6,5. Reacții fals negative: în infecțiile cu stafilococ, unii enterococi, piocianic.

Alte teste:

– glucozo-oxidaza (bacteriile consumă cantitățile mici de glucoză prezentă în urina nediabeticilor);
– test pentru catalaza urinară (pe care o posedă majoritatea uropatogenilor, dar și celulele inflamatorii de orice cauză).

Metode semiautomate

– ecranul Bac-T: specimenul de urină este trecut printr-o hârtie filtru care se colorează specific; decelează >10^4 bacterii/ml, având o sensibilitate de 88%;
– bioluminescența măsoară ATP bacterian ca index al numărului de bacterii prin folosirea reacției luciferin-luciferază. Sensibilitate de 97% în detectarea a >10^4 bacterii/ml;
– numărarea bacteriilor prin impedanță electrică; multe reacții sunt fals pozitive.

b. Teste ce identifică localizarea infecției

Deși clinic pot fi dificil de diferențiat, ITU inferioare și superioare trebuie diferențiate, întrucât modul de abordare (plan de investigații, tratament) este diferit. Cistita este o infecție a mucoasei superficiale a VU și la acest nivel se obțin ușor concentrații mari de antibiotic, în timp ce infecția rinichiului și infecția prostatei sunt infecții parenchimatoase profunde, în țesuturi în care mecanismele de apărare ale gazdei sunt mai puțin eficiente și la care accesul antibioticului este mai greu de obținut; acestea din urmă necesită tratament antibiotic prelungit și în doze mai mari. 30-50% dintre pacienții care se prezintă numai cu simptome urinare joase au și afectare renală „mută", ceea ce impune precizarea exactă a sediului infecției. Singura metodă directă este ***cateterizarea ureterală bilaterală*** care, deși este o metodă prea invazivă pentru folosirea curentă, reprezintă metoda standard cu care se compară celelalte metode.

Metoda Fairley constă în introducerea unui cateter Foley în VU, spălarea VU cu o soluție de antibiotice (de obicei neomicină sau neomicină + polimixină), apoi din nou spălare, apoi recoltare de probe de urină; pacienții care au ITU joasă au urini sterile după spălarea VU cu antibiotice; în infecția renală urinile sunt contaminate cu bacterii după spălarea VU. Dezavantajul acestei metode constă în incapacitatea de a diferenția infecția renală unilaterală de cea bilaterală. Avantajul constă în faptul că este ușor de efectuat, este ieftină, nu necesită folosirea cistoscopului și, de aceea, în ultimii ani, a înlocuit cateterizarea ureterală bilaterală, ca metodă de comparare.

În prezent, există ***3 metode neinvazive de stabilire a sediului ITU:***

– testarea funcției medularei prin măsurarea capacității de concentrare urinară maximă;
– măsurarea enzimelor urinare, ca index al leziunii și al inflamației tisulare;
– măsurarea răspunsului imun la infecție.

Infecția rinichiului e însoțită de alterarea capacității de concentrare maximă și răspuns imunologic rapid și intens, în timp ce infecția VU are aceste teste normale.

(1) *Capacitatea de concentrare urinară maximă*

Inflamațiile renale tubulointerstițiale acute sau cronice sunt însoțite de alterarea capacității de concentrare urinară maximă. În pielonefrită (PN), aceasta se datorează producției de PG în cadrul procesului inflamator; administrarea de inhibitoare ale sintezei de PG poate inhiba acest efect. Eradicarea infecției în PNA e însoțită de normalizarea acestui defect.

(2) *Măsurarea enzimelor urinare*

– LDH este crescut la pacienții cu PN; proteinuria mare poate da reacții fals pozitive;

– beta glicuronidaza urinară este mai crescută la cei cu PN decât la cei cu ITU joase.

La copiii cu PNA, proteina C reactivă este crescută, iar la cei cu ITU joase este normală. Acest test nu este valabil și la adulți. Marele dezavantaj este faptul că proteina C reactivă poate fi crescută în diferite procese inflamatorii; de aceea, pot apărea reacții fals pozitive.

(3) Răspunsul imunologic la infecție

Infecția renală e însoțită de sinteză de Ac specifici împotriva Ag bacteriene. Prezența în urină a bacteriilor învelite de Ac (evidențiabile prin tehnică de IF) apare în afectările renale; în ITU joase, bacteriile nu sunt învelite de Ac.

Pot apărea reacții fals pozitive când urina este contaminată cu floră de origine vaginală sau rectală, în proteinuriile de rang nefrotic sau când există infecția uroepiteliului extrarenal (cistite hemoragice, prostatite).

Reacții fals negative pot apărea când testul se face la peste 10-15 zile de la debutul infecției.

Diagnosticul radiologic și urologic

Investigațiile Rx și urologice au drept obiectiv detectarea anomaliilor care ar putea fi tratate chirurgical sau medical.

UIV sau ecografia pot identifica rapid obstrucția la pacienți cu PNA, ceea ce impune tratament chirurgical de urgență.

Copiii aflați la primul sau la al doilea episod de ITU, în special cei care au vârsta >5 ani, necesită UIV și cistouretrografie postmicțională pentru detectarea obstrucției, RVU și a cicatricelor renale. Pentru identificarea cicatricelor renale se poate face UIV cu acid dimercaptosuccinic (dar aceasta nu identifică malformațiile sistemului pielocaliceal și ale ureterelor). Obiectivul este de a identifica atât copiii care ar putea beneficia de corecție chirurgicală, cât și pe cei cu grade mai mici de cicatrice renale și RVU care ar necesita profilaxie îndelungată cu antibiotice. Deoarece infecția activă poate produce ea însăși RVU, acest examen trebuie efectuat după 4–8 săptămâni de la eradicarea infecției. Această tehnică nu este de rutină, este scumpă, invazivă, are risc de iradiere a copiilor și dă numeroase reacții fals negative.

– Majoritatea bărbaților cu ITU au malformații anatomice de tract urinar (de obicei, adenom de prostată). Investigațiile trebuie începute cu examen de prostată, apoi UIV sau ecografie cu vizualizare postmicțională;
– În general, la femei nu este necesară o investigație Rx sau urologică, chiar la cele cu infecții recurente. Există doar puține excepții:
  * lipsa de răspuns la tratament sau recăderi imediat după oprirea terapiei;
  * hematurie continuă;
  * simptome de inflamație continuă, cum ar fi transpirațiile nocturne, frisonetele;
  * semne clinice de obstrucție: exemplu – dureri lombare.

INFECȚIILE URINARE NESPECIFICE

URETRITA

Clasificare

– uretrite gonococice;
– uretrite negonococice (trichomoniazice, virale, fungice etc.).

1. Uretrita gonococică

a. Etiologie

Neisserria gonorrhoeae – diplococ Gram (-) localizat în interiorul neutrofilelor. Diplococii intracelulari produc infiltrarea țesuturilor cu neutrofile, limfocite și plasmocite. Sunt frecvente infecțiile concomitente cu Chlamydia sau cu alte microorganisme.

b. Clinic

Perioada de incubație este de 3-10 zile (12 ore-3 luni). Simptome: scurgeri uretrale și disurie, uneori doar prurit uretral. Fără tratament, uretrita persistă 3-7 săptămâni, iar 95% din bărbați devin asimptomatici după 3 luni.

Complicații: prostatită, epididimită.

c. Paraclinic

Secreția uretrală, recoltată la 1-4 ore de la ultima micțiune, se colorează Gram, apoi se examinează la microscopul optic. Prezența a 4 sau mai multe leucocite pe câmp este semn de inflamație uretrală. Un frotiu colorat Gram este considerat pozitiv dacă se observă diplococi Gram-negativi în interiorul neutrofilelor. Examenul este echivoc dacă diplococii sunt extracelulari sau dacă sunt intracelulari, dar atipici. Culturile pot determina sensibilitatea la antibiotice, mai ales în populațiile cu procent mare de tulpini rezistente. Alte metode de diagnostic: detectarea enzimelor, antigenelor, ADN-ului și lipozaharidelor gonococice.

d. Diagnosticul diferențial

– se face cu uretrita negonococică, care are scurgeri mai puține și clare, iar frotiul colorat Gram din scurgerile uretrale evidențiază doar leucocite.

e. Complicațiile sunt reprezentate de:
– periuretrită (poate duce la abcese, fibroză și stricturi uretrale);

– prostatită cu dureri perineale, uneori putând abceda;
– epididimită cu posibila infertilitate și atrofie testiculară;
– diseminarea infecției cu febră, leucocitoză, erupție micropapuloasă sau peteșială pe membre ce poate evolua rapid spre pustule hemoragice sau necrotice. Pot apărea tenosinovite și artrite, mai ales la nivelul genunchiului, iar artritele monoarticulare floride pot necesita drenaj și irigație.

f. Profilaxia cuprinde:
– măsuri contraceptive locale;
– antibioterapia profilactică poate duce la selecția unor tulpini rezistente;
– diagnosticarea și tratarea obligatorie a contacților.

g. Tratamentul

Infecția nu conferă imunitate și se fac cercetări pentru găsirea unui vaccin eficace. OMS recomandă 2 liste de tratament pentru țările industrializate:
– grupul A, pentru zonele în care nu există tulpini rezistente;
– grupul B, pentru zonele în care predomină tulpinile rezistente.

Măsuri generale: evitarea raporturilor sexuale în timpul tratamentului.

Tratamentul complicațiilor – vezi breviar.

h. Prognosticul
– este favorabil;
– infecția corect tratată duce la dispariția scurgerilor în 12 ore;
– cei cu infecții concomitente cu Chlamydia, care nu au fost tratați 7 zile cu doxiciclină, pot rămâne cu o scurgere uretrală subțire și clară (uretrita postgonococică), ce va fi tratată ca o infecție cu Chlamydia;
– vindecarea uretritei gonococice se stabilește prin examen microscopic la 10 zile, iar dacă boala nu s-a vindecat, se administrează spectinomicină 2g i.m. (rata de vindecare este de 95%).

2. Uretrite negonococice

a. Etiologia uretritelor negonococice poate fi sistematizată în funcție de germenii implicați:

(1) Chlamydia trachomatis

Uretritele postgonococice apar la cei care s-au infectat concomitent cu Neisseria gonorhaeae și Chlamydia, dar se dezvoltă bifazic datorită perioadei de incubație mai lungă a ultimei.

(2) Ureoplasma urealyticum: dă 20-50% din cazurile de uretrite negonococice.

La bărbații care au culturi negative de C. trachomatis și pozitive de U. urealyticum, uretritele răspund puțin la sulfonamide, dar bine la Spectinomicină.

(3) 30% sunt de ***alte origini***: virus simplex, citomegalovirus, trichomonas, fungi etc.

b. Clinic
– perioada de incubație este de 7-21 zile, cu disurie și scurgeri uretrale limpezi sau purulente, groase;
– scurgerile uretrale pot lipsi și pacientul prezintă prurit uretral;
– pot apărea infecții asimptomatice;
– uneori apare adenopatie satelită, dureri uretrale focale, leziuni meatale sau peniene care pot sugera o uretrită herpetică.

c. Paraclinic
– se examinează după 4 ore de continență urinară pentru a se demonstra prezența scurgerilor uretrale; se face un frotiu colorat Gram din secreția uretrală, iar prezența a peste 4 neutrofile pe câmp confirmă uretrita;
– mulți bărbați cu infecție uretrală asimptomatică cu Chlamydia au leucocitoză;
– când se suspectează uretrita, dar nu poate fi depistată inflamația uretrală, se va recolta secreția uretrală dimineața, înainte de prima micțiune;
– anticorpi monoclonali conjugați cu fluoresceină sunt utili în diagnosticul uretritelor cu Chlamydia, detectând și bacteriile extracelulare.

d. Tratament

Se pot utiliza: Tetraciclina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile, Doxiciclina 100 mg de 2 ori/zi, 7-10 zile sau Eritromicina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile. Se va trata în același timp și partenerul, după aceleași scheme de tratament.

e. Complicațiile cele mai frecvente date de infecția cu Chlamydia trachomatis sunt:
– epididimitele la bărbați sub 35 de ani (cei peste 35 de ani au în general infecții cu coliformi și istoric de boală urologică);
– sindromul Reiter-Fissinger-Leroy (uretrită, conjunctivită, artrită, leziuni cutaneomucoase caracteristice).

PERIURETRITA

Definiție

Periuretritele reprezintă inflamația țesuturilor periuretrale, care poate fi acută sau cronică, circumscrisă sau difuză.

Etiopatogenia periuretritelor poate fi datorată:
– inoculării septice, după leziuni uretrale date de: plăgi operatorii; plăgi accidentale; calculi uretrali; sondă uretro-vezicală permanentă; tumoră suprainfectată; posttraumatism uretral;

– stricturilor uretrale; acestea se pot complica cu inflamația glandelor Littré, Cowper cu flebita țesutului erectil și cu limfangită;
– inoculări septice prin abces perineal fuzat; abces penian (tegumentar) fuzat.

Germeni implicați: E. Coli, Proteus, stafilococ, streptococ, asociați frecvent cu anaerobi, mai ales cu Clostridium perfringens.

Formele anatomo-clinice sunt reprezentate de periuretrita circumscrisă peniană, periuretrita difuză peniană, flegmonul circumscris periuretral (abcesul urinar), flegmonul difuz periuretral (sindrom Fournier).

PROSTATITA

1. Prostatita acută bacteriană

Definiție:

– colonizarea cu germeni a parenchimului prostatic.

Etiologia:

– germeni Gram (-) aerobi: Escherichia Coli, Proteus, Pseudomonas;
– germeni Gram (+): enterococi, Streptococcus faecalis.

Patogeneză și anatomie patologică

Sunt incriminate ca mecanisme patogenice:
– ascensiunea directă, retrogradă din uretră;
– refluxul urinei infectate în ductele prostatice;
– extensia directă sau pe cale limfatică a bacteriilor din rect în uretră;
– extensia pe cale hematogenă (mai rară).

Infecțiile prostatice se asociază cu cistite acute și pot determina apariția retenției de urină. Din punct de vedere evolutiv, ele se pot rezolva complet prin terapie sau progresează cu formare de abcese sau cronicizare.

Histopatologie

– inflamație marcată a întregii prostate sau a unei părți din ea;
– numeroase neutrofile în acini și în jurul lor;
– descuamare intraductală și grade variate de invazie tisulară cu limfocite, plasmocite, macrofage; edem difuz, hiperemia stromei;
– microabcese (abcesele mari sunt complicații tardive).

Clinic

– prostatitele bacteriene acute se manifestă prin febră cu frisoane, dureri sacrate și perineale, senzație de micțiune imperioasă, polachiurie, nicturie, disurie, grade variate de obstrucție vezicală. Ocazional, pot apărea mialgii și artralgii;
– febră moderată sau înaltă (uneori de tip septic);
– la tușeul rectal prostata este foarte dureroasă, mărită în volum, de consistență variată (de la consistență moale, „ca untul", până la consistență fermă, indurată, cu localizare într-un singur lob sau cu interesarea intregii glande);
– semne de cistită: urină tulbure, fetidă, uneori cu hematurie inițială, terminală (cel mai frecvent) sau chiar totală.

Paraclinic

– leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;
– piurie masivă, hematurie microscopică, bacilurie.

Poate fi identificat germenele prin urocultură. Masajul prostatic este contraindicat (este foarte dureros și poate produce bacteriemie). Manevrele transuretrale vor fi evitate în stadiul acut. În retenția completă de urină este indicată puncția suprapubiană sub anestezie locală (pentru a evita traumatismul uretral).

Diagnosticul diferențial se realizează cu:

– pielonefritele acute, ce pot fi însoțite de iritabilitate vezicală (în prostatite, durerea este sacrată; în pielonefrite, predomină durerea lombară). Tușeul rectal stabilește diagnosticul de prostatită.
– diverticulitele acute interesând rectosigmoidul, mai ales când sunt abcedate (istoricul, anamneza și examenul fizic pot orienta diagnosticul);
– prostatitele granulomatoase acute nespecifice reprezintă o varietate de prostatite care sunt relativ dificil de diagnosticat, față de cele simple bacteriene: varietatea eozinofilică acută a primelor apare mai ales la persoane cu alergii severe, astm bronșic; pot apărea și manifestări ale unor vasculite generalizate (cu eozinofilie). Varietatea noneozinofilică este asociată cu infecții coliforme ale prostatei, iar diagnosticul se pune prin examenul histologic din biopsie;
– reacția intensă tisulară la infecția bacteriană acută prostatică poate fi confundată cu carcinomul prostatic. Dacă sub tratament specific antiinfecțios semnele clinice se remit, este vorba de o prostatită (în cancer semnele per-

sistă). În toate situațiile de dubiu, de cea mai mică suspiciune clinică de adenocarcinom prostatic, trebuie efectuată puncția biopsie prostatică.

Complicații

– retenția completă de urină;
– abcesele mari se pot rupe spontan în uretră, rect, perineu;
– declanșarea unor cistite bacteriene acute, pielonefrite acute, epididimite bacteriene acute uni- sau bilaterale;
– bacteriemie, șoc toxicoseptic (în special în abcesul prostatic).

Tratamentul

– este reprezentat de:

a.Măsuri generale: repaus la pat, hidratare, antalgice, antitermice, antiinflamatoare (indometacin), laxative, vitamina E, băi de șezut.

b.Măsurile specifice

Antibioticele difuzează în mod normal greu din plasmă în prostată. Reacția inflamatorie intensă și difuză a prostatei ușurează trecerea medicamentelor în țesutul prostatic și în secreția prostatică. Deoarece etiologia comună este reprezentată de germenii Gram (-), se poate administra inițial Biseptol (1 cp conține 80 mg trimetoprim și 400 mg sulfametoxazol) până când se află rezultatele culturii și ale antibiogramei (2 cp/12 ore). Dacă germenele este sensibil la acest medicament și răspunsul clinic este favorabil, tratamentul se continuă încă 30 de zile pentru a preveni prostatitele cronice. În cazul prostatitelor acute cu tendință la supurație, ca alternativă de tratament se poate folosi drept terapie inițială gentamicina sau tobramicina 3-5 mg/kg/zi în 3 doze i.v. sau i.m., asociat cu ampicilină 2 g i.v. la 6 ore, timp de 7 zile. Ca tratament de întreținere se poate apela la un chimiostatic de genul nitrofurantoinului (100 mg/zi până la 1 lună de zile). Abcesul prostatic mare se drenează prin abord perineal sau transrectal (cu un trocar) sau transuretral (rezecție endoscopică). Uneori el poate drena spontan în uretră. Ecografia prostatică transrectală și CT pelvină ajută diagnosticul de abces prostatic și sunt utile în aplicarea corectă a procedeelor de drenaj.

2. Prostatitele bacteriene cronice

Etiologia

– este identică celei a prostatitelor bacteriene acute.

Patogenie și anatomie patologică

– sunt aceleași cu cele descrise la prostatitele acute; de regulă, continuă evoluția prostatitelor acute nerezolvate; alteori, nu există un episod evident de prostatită acută în antecedentele bolnavului.

Caracterele histologice sunt nespecifice: reacție inflamatorie, infiltrat variabil în acini, în jurul lor și în stromă, cu plasmocite, macrofage și limfocite.

Clinic

– simptomatologie diversă (uneori absentă): polachiurie, dureri perineale; febră în acutizări, hematurie inițială, hemospermie, scurgeri uretrale, epididimită, tulburări de dinamică sexuală.

Paraclinic

– hemograma este normală în absența epididimitei sau a acutizării procesului cronic;
– secrețiile prostatice obținute prin masaj prostatic conțin un număr mare de celule inflamatorii (peste 15 leucocite/câmp);
– când apare și cistita secundară, se adaugă piuria și bacteriuria; dacă urina este sterilă sunt necesare culturi simultane din secreția uretrală și prostatică, pentru a verifica sediul infecției.
– radiografia renală simplă și UIV sunt normale, dacă nu există complicații (calculi prostatici, adenom de prostată, stricturi uretrale sau alt obstacol subvezical, pielonefrite secundare);
– cistoscopia și uretroscopia pot fi normale sau evidențiază eritem și edem al uretrei prostatice (semne nespecifice). Endoscopia poate însă evidenția patologia suburetrală obstructivă.

Diagnostic diferențial cu:

– uretritele acute sau cronice;
– cistitele, care pot acompania în timp prostatitele;
– fisuri anale, hemoroizi – pot determina apariția durerilor perineale și a tulburărilor de micțiune (disurie în mod special, polachiurie).

Complicații

– menținerea cronicizării, cu alterarea funcției genitale (scăderea libidoului, erecții incomplete, ejaculări precoce, impotență);
– infecții urinare ascendente ale tractului urinar superior (pielonefrite);
– epididimitele bacteriene;
– calculii prostatici de etiologie infecțioasă;
– obstrucții ale colului vezical, cu retenție cronică incompletă sau chiar completă de urină.

Profilaxia

– tratamentul corect al prostatitelor bacteriene acute previne apariția prostatitelor cronice. Zincul din compoziția lichidului prostatic este un factor antibacterian important, ce servește ca mecanism natural de apărare împotriva infecțiilor ascendente ale tractului urinar la bărbați și a cărui concentrație scade la cei cu prostatite bacteriene (totuși administrarea orală a zincului nu a dat încă rezultate satisfăcătoare). Cateterismul ureteral sau alte examene instrumentare trebuie efectuate în condiții de asepsie strictă (pentru a înlătura factorul iatrogen din etiologia uretro-prostatitelor).

Tratamentul

a. Măsuri generale:
– băile calde de șezut;
– agenți antiinflamatori (Indometacin, Ibuprofen) și anticolinergice (Oxibutinină, Propantelină) pentru disurie și dureri micționale.

b. Măsuri specifice:

(1) Tratament medical

Trimetoprimul difuzează în lichidul prostatic și are cele mai bune rezultate în cură, pe termen lung (12 săptămâni). Se pot utiliza pentru o perioadă de 7-10 zile:
– Biseptol 2 cp x 2/zi;
– Nitrofurantoin 1cp/8 ore;
– Eritromicină 2 cp/6 ore.

Tratamentul de întreținere (minimum 30 de zile, cu durată între 1-3 luni) este reprezentat de Nitrofurantoin 1cp/zi sau Biseptol 2 cp/zi și vitamina E 1 cp/zi). Difuzibilitate bună în țesutul prostatic au spiramicina și doxiciclina.

(2) Tratamentul chirurgical se poate adresa sclerozei de col, consecutive procesului inflamator cronic prostatic (rezecție endoscopică).

3. Prostatita „abacteriană"

Diagnosticul se pune excluzând alte forme de prostatite specifice.

Patogenia și anatomia patologică

– sunt incomplet cunoscute, iar aspectul histopatologic este nespecific, similar prostatitelor bacteriene cronice.

Clinic

– semnele și simptomele sunt similare prostatitelor bacteriene.

Explorarea imagistică și endoscopia

– nu au specificitate diagnostică.

Diagnostic diferențial

– cu prostatitele bacteriene cronice; uretrite, cistite; tumorile vezicale.

Tratamentul

Măsuri generale: băi calde de șezut, dietă restrictivă (alcool, cafea, condimente), activitate sexuală normală. Prostatitele „abacteriene" nu răspund la antibioterapie; tratamentul va fi simptomatic cu antiinflamatoare (Ibuprofen 400-600 mg de 3 ori/zi), Vitamina E forte (1 cp/zi, 30 de zile).

4. Prostatodinia

– simptome ce sugerează o prostatită (dureri pelvine, prostatice, disconfort) fără istoric de infecție urinară, fără inflamație prostatică aparentă. Microscopia și culturile din lichidul prostatic sunt normale. La unii pacienți cu prostatodinie, testele urodinamice arată disfuncții vezicale asociate cu obstrucții funcționale aparente ale colului vezical și ale uretrei prostatice. Creșterea presiunii intramicționale în uretra prostatică duce la reflux intraprostatic și la iritația chimică a prostatei de către urină. În alte cazuri există o mialgie aparentă a planșeului pelvin ce răspunde bine la miorelaxante, fizioterapie și asocierea unui sedativ sau hipnotic (Diazepam).

5. Prostatitele granulomatoase nespecifice

Reprezintă o categorie rară de prostatite, care se clasifică în:
– eozinofilice: la astmatici sau cei predispuși la alergii; cauza aparentă este o vasculită.
– noneozinofilice: reacție granulomatoasă prostatică, ca urmare a extravazării de secreții prostatice din ducte și acini în stromă.

Clinic

– boală febrilă acută, cu disfuncție vezicală iritativă și obstructivă;
– la tușeu rectal, prostata este indurată și mărită în volum, simulând un adenocarcinom avansat (necesită, deci, biopsie prostatică pentru confirmarea diagnosticului).

Tratamentul

– terapia cu corticoizi.

SPERMATOCISTITA

Definiție

– infecția veziculelor seminale.

Descoperirea lor clinică este posibilă la tușeu rectal (se palpează numai patologic și afectarea

lor este rară). Palparea veziculelor seminale poate fi obiectivată în prostatite, adenom cu adenomită, în cancerul prostatic (când se descrie „prostata în cap de taur", în care capul taurului este reprezentat de prostata neoplazică, iar coarnele, de veziculele seminale). În practică, nu se poate obţine lichid seminal pur pentru culturi şi analize.

Analiza seminală

– arată un ejaculat de volum mic şi nivele scăzute de fructoză, ceea ce semnifică disfuncţia secretorie a veziculelor seminale.

Tratamentul medical

– trebuie privit în contextul tratamentului prostatitelor bacteriene cronice (cu care se asociază cel mai frecvent).

CISTITA

Definiţie

Este un sindrom clinic determinat de infecţia mucoasei vezicale (hemoragii, edem, membrane purulente, ulceraţii superficiale), foarte frecventă la femei, rară la bărbaţi.

Etiologia

– este infecţioasă. Infecţia se adaugă unor sindroame obstructive subvezicale şi se propagă pe cale ascendentă uretrovezicală. Rar, acompaniază infecţiile renale (pielocistită, prin infecţie pe cale descendentă sau hematogenă).

Poate fi:

– primitivă (cistita colibacilară reprezintă 80-90% dintre cazuri);
– secundară: neoplazică (tumorală), litiazică, chimică, tuberculoasă, imunologică, de menopauză, după tratament cu ciclofosfamidă, alergică, în malformaţiile aparatului urinar, radică, posttraumatică, postmaritală („honey moon cystitis"), parazitară, endocrină, de vecinătate (abcese apendiculare, diverticulite), postinstrumentală (iatrogenă), fungică, virală.

Clinic

Cistitele se exprimă prin trepiedul PPD:

– polachiurie (cu sau fără tenesme vezicale) (P);
– piurie (urină tulbure) (P);
– durere la micţiune (D).

Datorită asocierii hematuriei terminale, se poate descrie tetrada simptomatică: PPDH.

În cistită febra lipseşte frecvent, apariţia ei fiind dovada declanşării unui episod de pielocistită sau pielonefrită, datorat refluxului vezico-uretero-renal (deci, asocierea afectării renale). Febra poate apărea în cistita supurativă sau gangrenoasă. În practică, simptomatologia cistitică e însoţită de febră – cel mai frecvent în infecţii intercurente; exemplu: pneumonii virale – care „trezesc" o infecţie vezicală subclinică.

Diagnostic pozitiv

– polakiurie, disurie;
– sumar de urina cu densitate normală, leucociturie (piurie), hematurie, bacteriurie;
– uroculturi pozitive.

Diagnostic diferenţial

Se face cu:

– sindromul uretral – având drept expresie clinică două simptome majore: durerea la micţiune şi polachiuria. Poate fi prezent în uretrite, în tumori uretrale, în stricturi uretrale, în litiază uretrală sau în alt obstacol la nivelul colului vezical;
– tulburări endocrine – aşa zisa „cistită cu urini limpezi", care apare la menopauză, de fapt, o cistopatie endocrină;
– sindroame genitale.

În general, nu sunt necesare investigaţii radiologice. Ecografia aparatului urinar, sumarul de urină şi urocultură pot orienta diagnosticul.

Tratamentul

a. Măsuri generale: căldură locală, antialgice, antispastice.

b. Terapie specifică (după urocultură cu antibiogramă) – se administrează asociat cu tratamentul sferei genitale (frecvent, punctul de plecare). Medicamentele folosite pot fi: biseptol, acid nalidixic, pipram, ampicilină. Cel mai frecvent se aplică schemele terapeutice de o zi sau 3 zile (vezi breviar de terapie). La gravide există risc mare în prima parte a sarcinii (foliculinemie importantă) şi în lunile 4 şi 5 (prin hidronefroză compresivă). Se indică antibioterapie injectabilă (după schema descrisă la tratamentul pielonefritei la gravide).

Semne clinice particulare ale cistitei neoplazice

– predomină sindromul iritativ: polachiurie, dureri intense la micţiune, piohematurie, uneori cu eliminarea de sfaceluri tumorale. Caracterul evolutiv, simptomatologia persistentă, neinfluenţată de tratamentul antimicrobian sau antiinflamator, cu aspect cistoscopic de inflamaţie uneori parcelară necesită biopsia mucoasei vezicale (posibilitatea prezenţei carcinomului in situ). Hematuria microscopică este totdeauna prezentă.

– semne la distanță;
– dureri lombare, uneori cu caracter colicativ (rinichi mare, palpabil, dureros) prin uretero-hidronefroza dată de prinderea unui orificiu ureteral;
– rar, ambele orificii ureterale sunt infiltrate tumoral (ureterohidronefroză bilaterală), cu insuficiență renală cronică (predomină semnele clinice ale IRC);
– în tumori infiltrative, prin infiltrarea filetelor nervoase pelvine pot apărea dureri pelvine profunde persistente, la care se asociază edeme declive ale membrelor inferioare și ale zonei penoscrotale (prin obstrucția stațiilor ganglionare limfatice).

Cistita „abacteriană"

– definește polachiuria persistentă, asociată cu uroculturi sterile și/sau cu hematurie terminală.

Etiologia

– este controversată: Mycoplasma, Chlamydia, adenovirusuri.

Patogenie și examen anatomopatologic

– uroteliul vezical are un aspect edematos, cu ulcerații superficiale sau cu o membrană fină de fibrină; aceleași modificări apar și în uretra posterioară;
– parenchimul renal nu este implicat, dar mucoasele ureterală și pelvică pot avea modificări inflamatorii asemănătoare, care cedează după tratament;
– bioptic: mucoasa și submucoasa sunt infiltrate cu neutrofile, plasmocite, eozinofile; apar hemoragii submucoase și ulcerații superficiale ale mucoasei.

Clinic

Cistitele abacteriene se exprimă prin:
– scurgeri uretrale clare, mucoase sau purulente;
– simptome de cistită acută: predomină polachiuria și usturimile micționale;
– hematurie terminală;
– dureri suprapubiene;
– prostata este normală; nu se face masajul prostatei în stadiul acut sau în caz de infecție a tractului urinar.

Paraclinic

– leucocitoză;
– urina este purulentă, cu hematurie, dar bacteriurie negativă; rareori au fost identificate mycoplasme și chlamydii;
– funcția renală este normală.

La UIV poate apărea hipotonia porțiunii ilio-pelvine a ureterelor. Vezica urinară poate fi micșorată ca volum și cistograma poate arăta reflux vezico-uretero-renal. Cistoscopia este contraindicată în faza acută; se poate face doar când există dificultăți de diagnostic sau o suspiciune de tuberculoză (edem și hiperemie de mucoasă, ulcerații superficiale, capacitate vezicală mult redusă).

Diagnostic diferențial se face cu:
– cistita tuberculoasă: semnele apar gradat și devin foarte severe;
– cistitele nespecifice (piogene): germenii sunt evidențiabili la examenul microscopic și la urocultură;
– cistitele secundare prostatitelor cronice nespecifice;
– neoplasmul vezical ulcerat: acesta se poate infecta și sângera, prezentând simptome de cistită cu bacteriurie;
– cistitele interstițiale: au simptome de vezică iritabilă și afectează femeile după menopauză, iar urocultura este sterilă.

Complicațiile

– sunt rare; poate apărea refluxul vezico-uretero-renal.

Tratamentul se bazează pe:
– măsuri generale: analgetice, antiinflamatoare, antispastice;
– măsuri specifice: antibioterapie (vezi breviar).

PIELOCISTITA

Definiție

– reprezintă inflamația vezicii și a căilor urinare până în bazinet.

Etiopatogenia și histologia

– sunt similare cu cele descrise la cistită.

Clinic

– semne clinice de cistită + manevra Giordano pozitivă; poate apărea febră, frison.

Paraclinic

– sumar de urină cu proteinurie tisulară/ inflamatorie, leucociturie, uneori hematurie; lipsesc markerii afectării parenchimatoase (cilindri leucocitari); bacteriurie și uroculturi pozitive; investigațiile suplimentare (radiologice, ultrasonografice etc.) nu decelează modificări ale parenchimului renal, dar această afecțiune poate apărea la bolnavi cu leziuni preexistente de tract urinar sau parenchim, RVU, litiază etc.

Pielocistita acută poate anunța sau se poate complica în evoluție (dacă este ignorată) cu PNA; episoadele iterative în prezența condițiilor favorizante pot contribui la evoluția PNC.

Tratament

– în afara măsurilor igienodietetice prezentate anterior, se administrează antibiotic conform antibiogramei (7 zile), antiinflamatorii nesteroidiene; persistența factorilor de întreținere (afecțiuni genitale, constipație cronică etc.) justifică profilaxia cu doze mici de antibiotic a recăderilor sau a reinfecțiilor.

PIELONEFRITA ACUTĂ

Definiție

Pielonefrita acută reprezintă infecția căilor intrarenale și a parenchimului renal.

Anatomopatologia

– descrie caracteristic aspectul zonal al leziunilor (alternanță de arii relativ normale cu arii lezate), cu afectare uni- sau bilaterală renală, modificări de tip inflamație interstițială, la care se asociază alterări glomerulare, tubulare, papilare și vasculare.

a. Macroscopic

– rinichi măriți în volum;
– abcese la suprafața capsulei și pe secțiune;
– țesutul dintre ariile infectate este normal;
– în caz de obstrucție, se observă și: calice dilatate, papile retezate +/- necroză papilară, mucoasa pelvisului congestionată și îngroșată.

b. Microscopia optică

(1) Leziuni ale tubilor și ale interstițiului:
– interstițiul edemațiat și infiltrat cu celule inflamatorii, în special neutrofile;
– în interiorul abceselor, tubii sunt necrozați și mulți dintre ei conțin PMN;
– leziunile sunt focale (caracteristic !), între abcese existând țesut complet sănătos.

(2) Glomerulii sunt normali.

În obstrucția ureterală totală, reacția inflamatorie afectează întregul rinichi; în nefropatia acută de reflux se evidențiază zone inflamatorii largi, care corespund zonelor de reflux intrarenal. Vindecarea PNA este exprimată morfologic prin înlocuirea exsudatului cu neutrofile, prin mononucleare, macrofage, celule plasmatice și, mai târziu, prin limfocite. Se formează țesut de granulație, depozite de colagen; abcesele sunt înlocuite prin cicatrice ce pot fi vizualizate la suprafața corticalei, ca niște depresiuni fibroase. Cicatricele sunt constituite prin atrofie tubulară, fibroză interstițială și infiltrație cu limfocite; la copiii cu nefropatie de reflux sunt caracteristice deprimările suprafeței corticalei asociate cu calice retezate și deformate.

Factori care predispun la pielonefrită

• ***Obstrucția tractului urinar,*** chiar temporară, interferează cu mecanismele de apărare antibacteriană ale VU prin:
– creșterea volumului rezidual de urină, cu creșterea numărului de bacterii rămase în VU;
– distensia VU scade raportul dintre mucoasă și volumul total al vezicii, ceea ce duce la scăderea efectului bactericid al mucoasei;
– distensia peretelui VU scade fluxul sanguin în mucoasa vezicală și, deci, scade aportul de leucocite și de factori antibacterieni.

În aceste condiții, chiar tulpinile „nonuropatogenice" de germeni pot produce PN. Obstrucția ureterală completă crește mult susceptibilitatea rinichiului la infecție, în timp ce obstrucția ureterală gradată sau parțială crește doar puțin susceptibilitatea rinichiului la infecții hematogene.

• ***Refluxul vezicoureteral (RVU)***

• ***Manevrele instrumentale*** ale tractului urinar cresc riscul de infecție.

Factorii de risc asociați cateterizării urinare sunt: durata sondajului, lipsa de folosire a unui urinometru, colonizarea bacteriană a pungii de drenaj, diabet zaharat, lipsa de administrare de antibiotice, sexul feminin, probleme urologice complexe (exemplu: necesitatea unui cateter pentru alte scopuri decât perioperator sau pentru monitorizarea diurezei).

Pentru un cateter uretral „à demeure", incidența bacteriuriei crește cu 3-10 %/zi, așa încât, după o lună, majoritatea sunt bacteriurici.

• ***Sarcina*** – asocierea sarcină – bacteriurie – pielonefrită.

• ***Diabeticii*** au risc crescut de a dezvolta ITU simptomatice, inclusiv pielonefrita. Factorii de risc ai ITU asociați DZ sunt: glicozuria, defect al funcției leucocitelor, vulvovaginita, neuropatia și angiopatia diabetice. Riscul de complicații al infecției este mai mare la diabetici: septicemie, necroză papilară, abcese renale, PN emfizematoasă.

• ***Bolile renale cronice:*** glomerulare, tubulare sau vasculare prezintă risc crescut de a dezvolta pielonefrită secundară. Medulara este mult mai sensibilă decât corticala la producerea infecției; pentru a produce infectarea medularei sunt necesare doar 10 bacterii, iar pentru a corticalei 10^5. Cauzele

acestei susceptibilități crescute sunt: acțiunea anticomplementemică a amoniului, fluxul sanguin încetinit în medulară, mobilizarea întârziată a leucocitelor, hipertonicitatea medularei, care scade mobilizarea granulocitelor și multiplicarea bacteriană care interferă cu reacțiile Ag-Ac, cu efectul bactericid al serului și cu fagocitoza leucocitelor.

• ***Terenul imunologic***

În evoluția unei pielonefrite, două elemente sunt mai importante:

- rolul posibil al imunității dobândite direcționate împotriva Ag bacteriene, în determinismul evoluției infecției; teoretic, aceste reacții ar putea fi protectoare, servind la eliminarea germenilor; în caz contrar, ele ar putea favoriza infecția și ar stimula distrucția tisulară;
- posibilitatea ca infecția bacteriană să stimuleze o reacție autoimună îndreptată împotriva țesutului renal, ceea ce ar duce la progresia leziunilor renale după ce infecția a fost eradicată.

Producția de anticorpi (Ac) în PN

Pielonefrita induce un răspuns imun anticorpic (atât local, cât și sistemic) împotriva bacteriilor infectante, în special împotriva Ag O, dar și împotriva Ag K, a fimbrelor tip I sau fimbrelor P. Răspunsul imun local se traduce prin arii de infiltrare locală cu IgG, M și A. Atât în infecțiile hematogene, cât și în cele ascendente, răspunsul anticorpic are rol protector. Imunizarea cu anticorpi împotriva Ag O scade frecvența infecțiilor, iar anticorpii anti K sunt mult mai protectori. Sinteza de Ac este doar unul din factorii care protejează împotriva creșterii bacteriene și a lezării tisulare; administrarea pasivă de Ac nu oferă protecție în unele experimente, iar infecția se poate vindeca în absența răspunsului anticorpic.

Imunitatea celulară în PN – nu există informații clare asupra imunității celulare în PN.

Autoimunitatea în PN

În ultimul timp s-a emis ipoteza unei reacții autoimune împotriva Ag renale, care ar contribui la perpetuarea leziunilor renale, chiar în absența proliferării bacteriene. Teoretic, este posibil ca injuria tubulară în PNA să ducă la eliberarea de Ag tubulari în circulație și să conducă la boală tubulointerstițială Ac-mediată. Totuși, nu există argumente experimentale suficiente pentru a susține prezența autoimunității în PNC. Infiltratul cu mononucleare caracteristic PNC ridică, de asemenea, întrebarea dacă reacțiile imune celulare nu sunt implicate în progresia leziunilor renale; există și experimente care argumentează acest lucru.

Evoluția leziunilor renale

Evoluția obișnuită a unei PNA cu E. Coli este de vindecare; în modele experimentale de PNA cu E. Coli, faza de inflamație acută supurativă a rinichiului durează 1–3 săptămâni. Distrucția tisulară este rezultatul multiplicării bacteriilor și inflamației. În cursul vindecării, numărul de celule mononucleare crește și numărul de neutrofile scade în interstițiu, tubii necrozați sunt înlocuiți prin țesut fibros și focare de tubi atrofiați; aceste modificări sunt însoțite de scăderea numărului de bacterii din rinichi. Între săptămânile a 6-a și a 10-a, rinichii devin sterili și leziunea renală restantă este o cicatrice triunghiulară, deprimată, cu baza la cortex și vârful în medulară și pelvis. O serie de factori (care țin fie de gazdă, fie de agentul etiologic) pot modifica secvența descrisă mai sus. În PNA cu stafilococ, infecția are tendință să persiste mai mult și duce la distrucții tisulare importante. În PNA cu Klebsiella, germenele persistă în rinichi cel puțin 4 săptămâni, ca urmare a lipsei de producere de Ac față de aceste microorganisme. Infecția cu Proteus, deși e însoțită de un răspuns anticorpic semnificativ, are tendința de a se vindeca greu din cauza obstrucției urinare, ce poate rezulta din formarea de calculi amoniacomagnezieni.

Persistența infecției timp îndelungat se datorează fie unor germeni neobișnuiți (Proteus, Klebsiella), fie asocierii cu uropatia obstructivă, cu litiaza renală, cu carbuncul renal, cu prostatită bacteriană. Cel mai frecvent, însă, recurențele ITU cu același germene (recăderile) se datorează mai repede persistenței germenilor în tractul urinar inferior decât în rinichi. Acest lucru este valabil în special la femeile tinere cu cistite recurente necomplicate; majoritatea acestor afecțiuni nu duc la leziuni renale decât în prezența obstrucției sau a RVU.

Mecanismul intrarenal al pielonefritei

La nivelul bazinetului și ureterului, endotoxinele determină aflux leucocitar și vasospasm prin mecanism prostaglandinic, cu ischemie consecutivă și cu afectarea respirației celulelor tubulare și glomerulare (producție H_2O_2 cu rol destructiv). Tubii renali sunt distruși parcelar, căpătând aspect de scleroză, ulterior de fibrozare multifocală sub formă de cicatrice renale (scarring, „renal scar").

Simptomatologia PNA

- debut brutal (de la câteva ore la câteva zile);
- caracteristică este prezența trepiedului: febră (39-40°C) cu frison; durere lombară unila-

terală sau bilaterală în obstacolul subvezical;
piurie;
– stare generală modificată (mai ales în obstrucție ureterală bilaterală);
– manifestări digestive asociate (grețuri, vărsături, astenie, paloare, ileus paralitic);
– oligurie;
– manifestări cardiovasculare (tensiunea arterială scăzută sau normală, puls moderat tahicardic);
– dureri hipogastrice asociate.

Forme evolutive de PNA

– simplă (comună sau ușoară), care reprezintă primul episod la o femeie (poate avea și remisiune spontană);
– medie (cu alterări progresive morfofuncționale renale);
– severă (cu semne de insuficiență renală, stare generală alterată, necesitând tratament de susținere vitală și chiar dializă); *șocul toxicoseptic* reprezintă principala complicație a acestei forme de PNA.

Forme clinice de PNA

– febrilă (fără simptomatologie urinară);
– septicemică (fără tulburări subiective urinare, cu șoc toxicoseptic, bacteriurie si bacteriemie);
– uremică larvată (cu tablou cerebral toxic);
– digestivă (cu predominanța fenomenelor digestive);
– hematurică (intermitentă, în general asociată cu cistită hemoragică);
– necrotică papilară (însoțită de colică renală, hematurie, stare toxico-septică);
– în sarcină;
– la copil;
– la bătrân;
– PNA emfizematoasă.

PNA la copii:
– predomină sindromul digestiv (vărsături, ileus, meteorism, dureri abdominale);
– alterarea stării generale cu febră >40°C;
– semne urinare absente sau neconcludente.

PNA la bătrâni:
– stare subfebrilă;
– semne urinare șterse (predomină cele datorate obstacolului subvezical);
– predomină semnele/simptomele respiratorii (polipnee);
– astenie;
– convulsii;
– manifestări cardiovasculare (creșterea/scăderea tensiunii arteriale).

PNA la gravide:
Particularitățile graviditătii în interrelație cu PNA sunt caracterizate prin:
– staza mecanică determinată de uterul gravid, cu compresia unor segmente ale tractului urinar (apare predominant în trimestrul III de sarcină și, mai frecvent, pe partea dreaptă datorită relaxării fiziologice a ureterului drept);
– factorii hormonali (marea cantitate de estrogeni inhibă dinamica peristalticii uretero-vezicale);
– reactivitatea modificată la infecții;
– modificare compoziției urinei (scade puterea de apărare locală intravezicală).

Manifestările clinice sunt brutale:
– stare generală alterată;
– febră persistentă (cedează greu la antibiotice, cu apariția complicațiilor după câteva zile);
– sindrom digestiv marcat;
– contracții uterine (cu risc de a pierde sarcina). Riscurile sunt atât materne (șoc toxicoseptic, distrugerea funcțională renală, HTA), cât și fetale (moartea in utero, infecția fetală, prematuritatea, hipotrofia fetală).

Investigații paraclinice

a. Bioumoral: leucocitoză cu neutrofilie, anemie moderată, VSH moderat crescută, proteina C reactivă prezentă, alterarea precoce a valorilor ureei și creatininei în formele severe.

b. Examenul de urină: piurie, bacteriurie, cilindrurie leucocitară, proteinurie (>1g/24 ore). În *obstrucția completă ureterală* urina poate fi limpede, de aspect normal, iar din sumar lipsesc semnele de afectare parenchimatoasă și chiar markerii de inflamație/infecție.

c. Urocultura este pozitivă semnificativ; antibiograma orientează tratamentul antibiotic eficient.

d. Hemocultura se recoltează în plin frison.

e. Probele funcționale renale obiectivează modificări semnificative ale funcției renale.

f. Imagistica în PNA
– radiografia renală simplă (RRS) poate pune în evidență mărirea în volum a umbrelor renale, eventuale opacități (litiaza renală sau ureterală);
– UIV poate decela modificări ale sistemului pielo-caliceal: hipotonia căilor intra- și extrarenale, leziuni caliceale („în măciucă" sau aspect zdrențuit al cupelor caliceale), asocierea frecventă a litiazei. UIV este investigația obligatorie în PNA; de regulă, se efectuează după remisiunea fenomenelor toxicoseptice;

– ecografia se efectuează de rutină, putând aprecia parenchimul renal, starea de dilatație a căilor urinare superioare, prezența litiazei radiotransparente (mai greu obiectivată de UIV);
– scintigrafia renală cu 67Ga poate evidenția zonele de alterare infecțioasă a parenchimului renal;
– tomografia computerizată și rezonanța magnetică sunt uneori utilizate în stabilirea diagnosticului etiologic și mai ales în evaluarea repercusiunilor morfologice asupra parenchimului renal.

Diagnosticul diferențial

Se face cu:
– pielocistita acută: lipsesc cilindrii și proteinuria;
– tuberculoza: „piurie sterilă", pH constant acid al urinei, modificări UIV sugestive;
– litiaza renală: se complică frecvent cu PNA, impunând intervenție chirurgicală de urgență;
– pielonefrita cronică acutizată: densitatea urinară joasă cu probă de concentrație patologică, modificări UIV și ecografice sugestive;
– alte boli febrile.

Evoluția PNA

Este favorabilă, sub tratament medical. Se poate vindeca și spontan dar, netratată, de cele mai multe ori evoluează spre cronicizare sau recidivă. Persistența prezenței germenilor în medulară reprezintă un factor de gravitate deosebită. Formele grave pot deteriora funcția renală; episoade recurente de PNA pot aduce bolnavul în IRC, fără ca boala să aibă timp să se cronicizeze (cazuri rare).

Complicațiile PNA

– flegmonul perinefretic (cu punct de plecare fie de la nivelul unui abces subcapsular fuzat perirenal, fie prin releu limfatic perirenal);
– pionefroza (distrugerea completă a parenchimului renal și a căilor intrarenale);
– insuficiența renală acută – de regulă datorită stării toxicoseptice, mai rar secundară leziunilor renale;
– hipertensiunea arterială (prin fenomen Goldblatt intrarenal);
– necroza papilară;
– insuficiența renală cronică;
– șocul toxico-septic (urosepsisul);
– PNA emfizematoasă – formă de PNA frecvent produsă de germeni agresivi (Proteus); apare în obstrucția urinară sau la diabetici; anatomopatologic, parenchimul renal prezintă zone de distrucție necrotică și microabcese; impune tratament antibiotic agresiv și drenaj chirurgical (mortalitate mare în absența tratamentului); diagnosticul este sugerat de prezența unei colecții de gaz în loja renală pe radiografia renală, în contextul clinic al unui bolnav cu stare gravă; CT oferă diagnosticul de certitudine.

Tratamentul PNA

Depinde de forma clinică și cea evolutivă. Diagnosticul etiologic de urgență se realizează concomitent cu instituirea tratamentului.

a. Forma simplă necesită:

(1) Măsuri generale de tratament:
– repaus la pat 7-10 zile;
– regim alimentar normosodat, normocaloric: glucide și lipide fără restricție, proteinele diminuate în caz de oligurie și retenție azotată; aport fiziologic de lichide;
– căldură în regiunea lombară;
– reglarea tranzitului intestinal.

(2) Principiile terapiei medicamentoase
– chimio- și antibioterapia, efectuate în funcție de datele oferite de urocultură cu antibiogramă, constituie tratamentul de bază. (vezi subcapitolul „Principii de tratament ITU" și breviarul de terapie). În mod obișnuit, se face tratament de atac timp de 7-10 zile, urmat apoi de un tratament de întreținere, de până la 30 de zile. În funcție de factorii favorizanți ai PNA, se poate continua cu 1/3 din doza terapeutică de antibiotic, administrată seara, încă 2 luni. Nu se folosește asocierea de două antibiotice sau chimioterapice. În primele 7-10 zile se poate administra o chinolonă sau o cefalosporină, urmată de o sulfamidă sau de un antiseptic urinar pentru următoarea perioadă, până la 1 lună. Se pot adăuga antitermice, sedative și analgezice. Se repetă urocultura la sfârșitul tratamentului și apoi lunar, până la 6 luni. Este obligatoriu tratamentul asociat al afecțiunilor inflamatorii genitale și/sau al afecțiunilor digestive.

*(3) **Tratamentul biologic*** – autovaccin sau urovaxom (capsule de 6 mg ce conțin extract liofilizat de E. Coli), 1 cp la 10 zile; este un tratament adjuvant, administrabil după remisiunea fenomenelor toxice. Eficacitate – nulă.

*(4) **Tratamentul chirurgical*** (dezobstrucția căii urinare sau eradicarea cauzelor obstructive extraurinare, cel mai frecvent genitale).

b. Forma medie impune:
– internarea obligatorie în spital;
– tratamentul cu antibiotice, în special injectabile, folosește și alte grupe sau asocieri de antibiotice, (vezi breviar de terapie).

c. Forma severă prezintă, pe lângă principiile generale de la forma precedentă, următoarele particularități:

- administrarea în perfuzii, la 6-8 ore, a antibioticelor (de regulă, combinație de două sau chiar trei antibiotice);
- tratamentul este ghidat după valorile ureei și ale creatininei, ale clearance-ului creatininei; una din combinațiile folosite până la sosirea antibiogramei este gentamicină (160 mg/zi) cu carbenicilină (8-10 g/zi) și metronidazol (2g/zi).

Când se adaugă *șocul toxicoseptic* (urosepsisul), se recomandă:

- monitorizarea diurezei (uneori cateter suprapubian), a constantelor bioumorale, a eventualelor colecții purulente;
- cateter pentru măsurarea presiunii venoase centrale (vena cavă superioară);
- cateter Swan Ganz (pentru presiunea din artera pulmonară);
- antibioterapie forte (i.v., asociere de 2-3 antibiotice cu spectru complementar);
- hidratare parenterală;
- corticoizi în cantitate mare (1-2 g/zi);
- agenți vasoactivi (dopamina, izoproterenol, norepinefrina);
- se asigură suportul organelor țintă:
  - plămân – protezare respiratorie;
  - inimă – susținere medicamentoasă cardiovasculară;
  - rinichi – dializă;
- se combate CID;
- tratamentul chirurgical de drenaj sau de dezobstrucție.

d. Tratamentul PNA la gravide

Pe lângă măsurile igienico-dietetice descrise la formele anterioare, se folosesc antibiotice permise în sarcină: ampicilină, oxacilină, penicilină G, eritromicină. Sunt de evitat: chinolonele, negramul, pipramul, sulfamidele, aminoglicozidele. Contraindicate sunt tetraciclinele, cloramfenicolul, biseptolul (efect teratogen).

Evoluția este, în general, favorabilă; uneori poate persista evoluția subclinică către recidivă sau cronicizare, datorită germenilor care rămân în medulară.

PERINEFRITA

Forme histopatologice

- scleroasă;
- sclerolipomatoasă;
- supurativă: localizată (abces) sau difuză (flegmon); flegmonul are evoluție gravă, diseminată și se întâlnește la indivizii tarați.

Etiopatogenie

Perinefrita poate fi:

- primitivă, prin însămânțare directă în grăsimea perirenală (formă foarte rară), pe cale hematogenă.
- secundară unei:
  - pionefrite de vecinătate, prin efracția unui abces;
  - pionefroze de vecinătate;
  - pielonefrite de vecinătate, prin mecanism limfatic;
  - lombotomii.

Forme clinice

- abces polar superior: cu semne toracice (durere la bază, submatitate, reacție pleurală; radioscopia evidențiază hemidiafragm imobil);
- abces polar inferior: cu împăstarea flancului, psoită (flexia coapsei pe bazin cu rotație externă datorate contracției psoasului);
- abces retrorenal: cu semne parietale – regiunea lombară împăstată cu contractura musculaturii, edem cutanat și hiperestezie;
- abces prerenal: cu semne peritoneale (se confundă cu simptomatologia de abdomen acut).

Paraclinic

Radiografia renală simplă: dispariția marginii psoasului, umbră renală neevidențiabilă, diafragm ascensionat.

UIV: semne pielocaliceale ce sugerează pionefrita.

Ecografia evidențiază colecția perirenală. Se poate folosi și pentru ghidarea puncției evacuatoare. Tomografia computerizată vizualizează colecția perirenală, întinderea ei și legăturile cu organele vecine.

Tratament

Este chirurgical, de drenaj al colecției supurative perirenale. În abcesele mari, cu multiple expansiuni neomogene la ecografie, puncția ecoghidată nu este eficientă. Lombotomia de drenaj (chiar sub ghidaj ecografic, realizând o incizie minimă) are cele mai bune rezultate, având avantajul de a constata starea rinichiului; după caz, impune sau nu nefrectomia.

PIONEFRITA

Definiție

Este o infecție supurativă a parenchimului renal, fiind frecvent o metastază – pe cale hematogenă – a unui focar stafilococic cutanat, dentar, bucofaringian.

În parenchim se găsesc emboli supurativi, care generează:

- abcese mici, cu localizare în corticală, diseminate în tot parenchimul renal (forma miliară) sau subcapsulară;

– abcesul mare, prin confluarea celor mici (antrax renal sau furuncul renal).

Simptomatologia este reprezentată de triada:
– febră persistentă de tip septic;
– dureri lombare cu iradiere anterioară și descendentă;
– urină limpede.

Paraclinic

Umoral: leucocitoză; sumarul de urină normal; urocultura sterilă.

Ecografia pune în evidență abcesul și ghidează percutanat puncția acestuia (se drenează cu tub de silastic subțire; se pot efectua astfel spălături cu antibiotice, până la sterilizare). Este explorarea imagistică de elecție.

Urografia arată rinichi mărit de volum, umbră ștearsă (fără semne caracteristice), calice amputate, răsfirate; în abcesul mare polar inferior, ureterul este împins către linia mediană.

Scintigrafia renală (cu 67Ga) arată zone slab funcționale (localizarea trasorului în focarele supurative).

Tomografia computerizată poate localiza abcesele renale cu dimensiuni peste 0,5 cm.

Arteriografia are indicații din ce în ce mai limitate (utilă pentru diagnosticul diferențial cu tumorile renale).

Tratamentul

Depinde de forma clinică:

a. Abcesele mici diseminate – tratament medical și chirurgical. Tratamentul medical cuprinde aceleași principii de tratament ca în cazul pielonefritei. Tratamentul chirurgical (decapsularea renală) nu mai are decât valoare istorică.

b. Abcesele medii necomplicate (parenchimul rămâne normal) beneficiază de puncție percutană ghidată ecografic, cu montarea unui cateter, aspirarea conținutului și spălături cu antibiotice.

c. Abcesele mari – puncție percutană (modern se indică chirurgie percutană de drenaj și/sau rezecție) sau nefrectomie parțială polară (superioară sau inferioară) sau nefrectomie totală (atunci când parenchimul este compromis mai mult de 75%).

INFECȚII SPECIFICE ALE TRACTULUI URINAR

CANDIDOZA

Vezica urinară și aparatul urinar superior sunt foarte susceptibile la infecțiile fungice.

Clinic

– simptomatologie în funcție de localizare.

Paraclinic

– microscopia optică evidențiază miceliile în urină. UIV: leziuni în funcție de localizare, relativ nespecifice.

Tratamentul

Se bazează pe:
– alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu (până la un pH de 7,5);
– flucitozină 100 mg/zi sau 600 mg i.v. în forme severe de candidoze sistemice. Se poate utiliza și Ketoconazol 200-400 mg/zi, 2-3 săptămâni.

Amfotericina B necesită administrare parenterală și este nefrotoxică.

ACTINOMICOZA

Definiție

Boală cronică granulomatoasă cu fibroză marcată și fistule spontane. Rareori, boala poate afecta rinichii, vezica urinară și testiculul, prin invazie hematogenă de la un focar primar. Pielea penisului și a scrotului este afectată prin eventuale leziuni superficiale locale. Vezica urinară poate fi lezată prin extensie directă de la apendice sau trompele uterine.

Etiologie

– Actinomyces Israelii.

Clinic

– Nu se evidențiază elemente semnificative caracteristice.

Paraclinic

Se pot sintetiza următoarele aspecte:
– microscopia optică evidențiază corpi galbeni ca granulele de sulf, ce apar și în urină; sunt *patognomonici*;
– culturile pun diagnosticul de certitudine;
– urografia poate fi similară tuberculozei (calice erodate) sau similară tumorilor (leziune înlocuitoare de spațiu).

Tratamentul

Apelează la:
– penicilina G, 10-20 mil u.i./zi, parenteral, 4-6 săptămâni, apoi Penicilină V, oral, timp îndelungat (2-3 luni);
– în infecții secundare se poate asocia Streptomicina, 1 g/zi, 10-14 zile;
– drenajul chirurgical sau exereză a organului afectat, distrus morfofuncțional.

SCHISTOSTOMIAZA

Etiologia

– este reprezentată de Schistosoma mansoni, japonicum și haematobium.

Condiții de apariție

– Afectează aparatul urogenital (ureterele, vezica urinară, prostata, veziculele seminale și uretra). Omul este infectat de larvă (furocercar), care trăiește în apa infectată din canale, câmpuri irigate. Larva își pierde coada, pătrunde sub piele și se transformă în schistosomule, care generează reacții alergice cutanate. Ulterior, intră în circulația generală prin limfatice și prin venele periferice, ajungând la plămâni, cu apariția pneumoniei, apoi intră în circulația generală, pătrunzând în plexul vezicoprostatic, unde se maturează.

Mecanismul patogenic

Constă în pătrunderea ouălor vii în uroteliu printr-un proces de histoliză, eliminarea în vezica urinară, apoi prin urină. Conținutul ouălor și moartea lor în organism generează reacții locale severe (infiltrat monocitar cu eozinofile și celule gigante ce pot forma tuberculi, noduli și polipi). Ulterior apare fibroza țesutului, ce duce la micșorarea capacității vezicale și a stricturilor uretrale.

Histopatologie

– fibroză și depozite subepiteliale de ouă (duc la ulcerații); metaplazie epitelială și carcinom scuamos; leziuni inflamatorii secundare ITU; ouăle moarte se pot impregna cu săruri de calciu, generând calcificări subepiteliale localizate la nivelul ureterului, vezicii urinare și veziculelor seminale.

Clinic

Aspecte particulare: reacții alergice cu hiperemie cutanată, mai intensă la prima infecție; cefalee, astenie, maleză; când ouăle încep să fie eliminate din vezică apare hematuria terminală, ușor dureroasă; simptome vezico-uretrale: polachiurie, dureri suprapubiene, uretralgii, hematurie totală cu intensificare terminală, piurie; lombalgie prin reflux vezico-uretero-renal sau litiază secundară renoureterală; localizarea renală poate duce la apariția febrei, iar în stadii avansate la uremie. Tardiv, pot apărea: fibroza glandului, stricturi uretrale, fistule, fibroză perineală sau prostatică.

Paraclinic

Leucocitoză cu eozinofilie, anemie hipocromă normocitară; analiza urinei poate pune în evidență ouăle, hematii, bacterii, piocite, uneori celule scuamoase maligne; producția de anticorpi împotriva antigenelor trematodului se manifestă ca o hipergammaglobulinemie; RRS poate evidenția opacifieri renale, ureterale, vezicale (litiază secundară); UIV poate decela o funcție renală normală sau diminuată, cu grade variate de hidronefroză, cu uretere dilatate sau tortuoase, stenoze ureterale; uretrografia retrogradă poate decela stricturi uretrale.

Cistografia intramicțională pune în evidență refluxul vezico-uretero-renal; cistoscopia obiectivează tuberculi cu zonă hiperemică în jur, tuberculi vechi calcificați, polipi, ulcerații cronice, calculi vezicali, leziuni maligne asociate, stenoza orificiilor ureterale, trigon asimetric.

Tratament

a. Măsuri generale

– antibiotice și antiseptice urinare cu spectru larg;
– tratament general de susținere: fier, vitamine, dietă hipercalorică.

b. Tratament medical

– Praziquantel 20 mg/kg x 3 ori/zi, oral, o zi; este eficace pe toate speciile de Schistostoma.
– Metrifonate 7,5-10 mg/kg, repetat la 2 săptămâni, în 2 cure; este medicamentul de elecție pentru Schistosoma haematobium;
– Oxamniquine 12-15 mg/kg o dată. Reprezintă tratamentul de elecție pentru Schistosoma mansoni;
– Niridazole 25 mg/kg/zi,7 zile. Este eficace pe Schistosoma mansoni și pe Schistosoma haematobium. Efectele adverse constau în: greață, vomă, anorexie, cefalee, suprimarea temporară a spermatogenezei.

Tratamentul complicațiilor:

– stricturile ureterale juxtavezicale necesită rezecția segmentului stenozat cu reimplantare antireflux ureterovezicală (ureteroneocistostomie);
– carcinomul cu celule scuamoase (uneori asociat) necesită cistectomie totală.

FILARIOZA

Etiologia

– reprezentată de Wucherelia bancrofti (nematod cilindric ce parazitează limfaticele umane, unde femela elimină microfilariile care apar în sângele periferic, mai ales noaptea). Gazda intermediară este țânțarul care se infestează cu microfilarii; ele se transformă

în larve, care se vor maturiza în organismul uman.

Histopatologie

Este caracteristică:
– nematodul obstruează limfaticele, ducând la limfangite și limfadenite;
– tardiv, limfaticele se fibrozează și apare reacția reticuloendotelială.

Clinic

– limfadenite recurente și limfangite însoțite de stare febrilă; inflamația epididimului, testiculelor, scrotului, cordonului spermatic; hidrocel secundar; în cazuri grave: obstrucția canalelor limfatice mari cu chilurie și elefantiazis, grade variate de elefantiazis dureros al scrotului și extremităților cu limfadenopatie.

Paraclinic

– chilurie, hipoproteinemie și inversarea raportului albumine/globuline, eozinofilie marcată în stadiile inițiale, decelarea microfilariilor în sânge. La cistoscopie, după o masă bogată în grăsimi, se poate observa urina lăptoasă prin orificiile ureterale. Radiologia, urografia și limfografia pot obiectiva conexiunile renolimfatice la pacienții cu chilurie.

Tratamentul

a. Măsuri generale: scoaterea pacienților infectați din zonele endemice.

b. Măsuri specifice:
– Dietilcarbamazină 2 mg/kg, de 3 ori/zi, oral, timp de 12 zile. Trebuie precizat că acest medicament este toxic și distruge doar microfilariile, nu și microorganismele adulte;
– antibiotice pentru controlul infecției urinare secundare.

c. Măsuri chirurgicale: drenajul sau excizia chirurgicală a elefantiazisului genital extern.

d. Tratamentul chiluriei: irigația pelvisului renal cu soluție de nitrat de argint 2%; se poate tenta decapsulare renală cu rezecția concomitentă a limfaticelor renale.

ECHINOCOCOZA (boala hidatică)

Etiologie

Etiologia chistului hidatic este tributară Echinococcusului. Este un microorganism care trăiește în tractul intestinal al carnivorelor. Ouăle sunt înghițite de oi, pisici, porci și, ocazional, de om. Larvele diseminează în organism, mai ales în ficat și rinichi. Chistul hepatic rupt în peritoneu face ca scolecșii să însămânțeze cavitatea peritoneală cu localizări multiple.

Clinica

Este reprezentată de:
– chistul renal închis (asimptomatic);
– chistul renal deschis în pelvis (poate produce colică renală);
– cistita poate, uneori, să fie manifestarea clinică inițială.

Paraclinic

– RRS: eventuale calcificări în peretele chistului;
– UIV: modificări tipice de leziune înlocuitoare de spațiu;
– ecografia și tomografia computerizată relevă natura chistică a leziunii înlocuitoare de spațiu, cu calcificări în peretele chistului.

Serologic, pentru precizarea diagnosticului se pot efectua:
– imunelectroforeza și hemaglutinarea indirectă;
– IDR-ul Cassoni (frecvent este însă neconcludent).

Chistul retroperitoneal (perivezical) dă semne de cistită sau retenție acută de urină; dacă se rupe în vezică, poate să producă hidaturie.

Tratament

În funcție de stadiul și localizarea chistului hidatic cu interesarea organelor aparatului urogenital, este reprezentat de:
– nefrectomie (în localizarea renală);
– excizie parțială sau drenaj prelungit (în chistul cu localizare perivezicală);
– nu se recomandă aspirația chistului (risc de efracție);
– marsupializare și chiuretaj (pentru chistul retroperitoneal).

TRICHOMONIAZA

Etiologia

Este reprezentată de Trichomonas vaginalis (flagelat). Această parazitoză are o prevalență crescută la bărbați și femei între 15 și 40 de ani. Germenele se transmite exclusiv pe cale sexuală. Microorganismul poate produce, în ordinea frecvenței, uretrită, balanită, epididimită, prostatită, pielonefrite, rar infertilitate, stricturi uretrale. Multe infecții sunt asimptomatice, caz în care bărbatul este doar vectorul care transmite boala la femeie.

Clinic

Clinica trichomoniazei este dominată de scurgeri uretrale; pentru diagnostic, acestea se amestecă

cu 1-2 ml ser fiziologic și se studiază la microscopul optic, direct.

Diagnosticul pozitiv

– se face prin culturi pe medii lichide și semisolide.

Tratamentul

– se bazează în principal pe Metronidazol (Flagyl), 2 g oral, doză unică, atât la pacient, cât și la partener(ă). Tratamentul de întreținere este reprezentat de Metronidazol 3 cp/zi (750 mg), timp de 10-14 zile. Se poate folosi și Fasigyn, în doze de 4 tablete într-o singură priză, repetată la 48 de ore. Vindecarea poate fi astfel obținută în circa 80-95 % dintre cazuri.

MANIFESTARI NEFROLOGICE ALE INFECȚIEI HIV

Generalități

Bolnavii cu SIDA prezintă un risc crescut de ***infecții oportuniste,*** incluzând infecții ale tractului urinar, infecții genitale, tuberculoza și bolile transmise pe cale sexuală. Infecțiile sistemului nervos central cauzate de HIV pot produce disfuncții neuro-urologice. Infertilitatea și tulburările sexuale reprezintă alte consecințe frecvente ale acestei infecții virale.

Infecțiile urinare

Sunt relativ rare (circa 10% dintre bolnavi). Episoadele de bacteriurie sunt proporționale cu scăderea limfocitelor CD_4^+. Germenii mai frecvent întâlniți sunt: Escherichia Coli, Klebsiella, fiind prezenți și Candida, Salmonella, Serrattia sau Citomegalovirusul.

Afectarea veziculelor seminale și a prostatei

Orhiepididimita este foarte frecventă la bolnavii seropozitivi, fiind de cele mai multe ori rezistentă la tratament, cu evoluție către abcedare, necesitând orhiectomie. Prostatita și abcesele prostatice sunt frecvente la bolnavii cu SIDA. Au fost izolate microorganisme mai puțin frecvente la acești bolnavi: Haemophillus parainfluenzae, Hystoplasma capsulatum, criptococoză.

Infecțiile oportuniste

Infecțiile oportuniste fungice cu Candida, Torulopsis, Aspergillus, Cryptococcus, Hystoplasma și Coccidioides sunt frecvent letale, chiar cu tratament adecvat. Profilaxia îndelungată poate crește rata supraviețuirilor. Antifungicele pe cale generală sunt utilizate cu rezultate bune: Amfotericină B, Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol. Calea de transmisie renală este cel mai frecvent hematogenă (focar în tractul gastrointestinal sau la nivelul unui cateter venos), dar poate fi și canaliculară. ***Pielonefrita fungică*** se caracterizează prin abcese multiple la nivelul cortexului renal, necroză papilară. Uropatia obstructivă este caracterizată prin prezența unor mase fungice. Nefrostomia percutană face posibilă administrarea locală de Amfotericină B în doze mari, evitând toxicitatea sistemică deosebită a drogului.

Afectarea renală în aspergiloză este prezentă în 15% dintre cazuri. Tratament: Amfotericină și Ketoconazol.

Criptococoza, de obicei limitată la nivel pulmonar, poate disemina în special în sistemul nervos central; interesarea renală este foarte frecventă (50%). S-au mai descris localizări prostatice la 25% din bolnavi.

Tuberculoza urogenitală

Este frecventă la bolnavii cu SIDA. Manifestările extrapulmonare sunt prezente la circa 70% dintre bolnavi. În ciuda extinderii rapide a bolii ca urmare a imunodepresiei, răspunde la tratamentul clasic. Mycobacterium avium complex induce la bolnavii cu SIDA un sindrom de tuberculoză comună, a cărui manifestare pulmonară este mai puțin evidentă, dar la care diseminarea este mai dramatică, asociată cu manifestări sistemice intense.

Bolile cu transmisie sexuală

Sunt proporționale cu frecvența existenței infecției cu HIV. Prezența ulcerațiilor genitale reprezintă un important factor de risc al posibilității contactării HIV (riscul este de 30 de ori mai mare față de populația sănătoasă). Există descrisă o asociere aparte cu: sifilisul, condiloma acuminata, molluscum contagiosum, herpesul genital, balanitele fungice, infecțiile cu trichomonas sau gonoreea.

Hematuria microscopică este frecvent întâlnită la bolnavii cu SIDA (în multe cazuri această posibilă etiologie nu este luată în considerație). De când a început să fie studiată infecția HIV cu implicații genitourinare, în Africa a fost descrisă o nouă cistită interstițială. Aspectul clinic implică prezența hematuriei micro- și macroscopice, polachiurie dureroasă, dureri pelvine persistente. La cistoscopie se constată o mucoasă uniform congestionată fără ulcerații sau micșorarea capacității vezicale (histopatologic aspect de „interstițial cystitis like" fără mast-cells).

Manifestări neurourologice

Afectarea sistemului nervos central prin diseminarea infecției HIV poate duce la apariția hipo- sau a reflexiei vezicale, fie la retenție de urină, fie

la incontinență urinară, fie la disinergie vezico-sfincteriană. Cateterizarea intermitentă poate fi o soluție, precum și utilizarea agenților anticolinergici sau a alfa-blocanților.

TUBERCULOZA UROGENITALĂ

Etiopatogenie

Tuberculoza urogenitală reprezintă difuzarea infecției tuberculoase în întreg aparatul urogenital. Se descriu două stadii:

- de maturizare: parenchim renal, parenchim prostatic, parenchim uterin;
- de difuziune și amplificare – căi excretorii - calice – meat uretral, genital, canale ejaculatoare, testicul.

Este o infecție specifică și cuprinde totalitatea leziunilor tuberculoase localizate la nivelul aparatelor urinar și genital, masculin și feminin.

Agentul etiologic este reprezentat de Mycobacterium tuberculosis.

Tipuri patogene pentru om:

Mycobacterium tuberculosis hominis;

Mycobacterium tuberculosis bovis (bovin);

Mycobacterium tuberculosis avium (al păsărilor);

Mycobacterium tuberculosis muris (al șoarecilor).

a. Infecția tuberculoasă poate pătrunde în organism prin următoarele **porți de intrare:**

- respiratorie: prin aerul bacilifer inspirat (95%);
- digestivă: în special la cei care ingeră lapte nefiert de la vaci tuberculoase (3%);
- cutanată: în special la cei care lucrează în laboratoare cu bacili tuberculoși (1,5%);
- genitală (extrem de rară, incert demonstrată).

Pe cale sanguină se produc diseminări bacilare – bacilemie. Afectarea organelor se produce în ordinea următoare: meninge (primul), pleură, peritoneu, ganglioni (adenopatie tuberculoasă), osteoartrite (morbul lui Pott), iar tardiv apar modificări oculare, suprarenale, renale și genitale. Perioada de inoculare variază între 2 și 20 de ani. Inocularea renală este totdeauna bilaterală, dar boala se manifestă unilateral.

b. Mecanismul intim al infecției tuberculoase

Bacilii Koch trec prin glomerul lăsându-l intact (nu există glomerulită tuberculoasă), apoi afectează tubul contort proximal, determinând foliculi TBC (leziune microscopică). Foliculul reprezintă reacția celulară la prezența bacilului tuberculos și este format din 3 straturi concentrice:

- în centru, celulele gigante Langhans, multinucleate, bazofile, care conțin în protoplasmă bacili acid-alcoolo-rezistenți;
- în jurul acestora, celule epitelioide ce iau naștere din sistemul reticuloendotelial (macrofage);
- la periferie, celule mononucleate (monocite, limfocite).

Această leziune poate evolua diferit spre:

- vindecare spontană prin fibroză, hialinoză, calcifiere;
- granulații, care reprezintă primele leziuni macroscopice, caracteristice tuberculozei miliare (localizată în corticală și subcorticală);
- tuberculi (diferite mărimi), care pot fi cruzi, închistați sau cazeificați;
- cavernă.

Tuberculii cazeificați prin efracția peretelui tubului contort proximal pot determina eliminarea cazeumului în lumen și apoi până la nivelul tubilor colectori Bellini. La acest nivel apar leziuni minore ulcerative, care apoi se extind în „pată de ulei" la calice (area cribrosa), unde pot apărea ulterior ulcerații, cu necroza întregii piramide. Această fază este asimptomatică, fiind numită faza parenchimatoasă (închisă) sau faza de infiltrație corticală. Evoluția acesteia este spre vindecare sau spre formă agresivă (atunci boala se unilateralizează). Evoluția poate dura ani de zile până la apariția semnelor clinice.

Primul semn al tuberculozei urinare este *eliminarea intermitentă de bacili Koch prin urină.* Odată cu acest semn începe faza excretorie (deschisă), care constă în difuzarea infecției bacilare spre calicele renale, bazinet, uretere, vezică urinară, uretră, prostată, vezicule seminale, epididim, conform principiului lui Cayla: descendent cu fluxul urinar și ascendent cu fluxul spermatic (la nivelul răscrucii urogenitale reprezentată de prostată). Tuberculoza genitală poate apărea și direct, în faza de bacilemie.

c. Concluzii: TBC renală este secundară celei pulmonare (niciodată rinichiul nu este poartă de intrare); însămânțarea este hematogenă bilaterală, și apoi se unilateralizează; leziunea se întinde în parenchim ca pata de ulei spre căile excretorii; există o unitate patogenică între tuberculoza renală și cea genitală. Tuberculoza urogenitală este foarte gravă datorită faptului că ea distruge țesutul renal sau calea urinară prin:

- necroză cu cazeificare;
- reconstrucție locală (reprezentată de scleroză, calcificare).

d. Calea de răspândire a leziunilor tuberculoase în aparatul urogenital poate fi:

- hematogenă;
- canaliculară (prin contiguitate);

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

B.C.U. "M. EMINESCU" IAŞI

– limfatică (submucoasă).

Evoluția tuberculozei renale

Cuprinde 2 faze:

a. Faza parenchimatoasă închisă (Dossot) sau inițială, care reprezintă debutul bolii, cu leziuni ale parenchimului, care nu comunică cu calicele. Manifestările clinice sunt minime: deficit ponderal, astenie, subfebrilitate, uneori proteinurie, iar bacilii Koch în urină și piuria acidă sunt de cele mai multe ori absente (există și fenomenul de eliminare a BK în urină chiar în această fază, proces numit expectorație nefronică Boeckel). Plecând de la această constatare, Couvelaire a considerat că diagnosticul se poate pune și pe prezența unui singur bacil Koch în urină !

b. Faza de tuberculoză renală deschisă apare atunci când leziunile inițiale se deschid în calice și determină debutul clinic al bolii. În această fază sunt prezente BK în urină și piuria acidă. Termenul de „fază inițial chirurgicală“ datează din perioada când tuberculostaticele nu erau cunoscute, practicându-se nefrectomia precoce, ca unică modalitate terapeutică.

Infectarea pe cale hematogenă a aparatului urinar

Este bilaterală și determină o dublă asimetrie:
- în același rinichi coexistă leziuni de vârste diferite (asimetrie diacronică);
- leziunile de vârstă diferită afectează ambii rinichi (asimetrie sincronă). Se poate vorbi de o adevărată asimetrie temporo-spațială a leziunilor TBC în aparatul urogenital. În funcție de această asimetrie se conduce terapia antituberculoasă, cunoscându-se și tendința bolii de a se unilateraliza. Tuberculoza urinară nu este o boală de organ, ci boală de aparat, afectând atât rinichiul, cât și căile urinare și/sau genitale. Bacilul tuberculos pătrunde la nivelul rinichiului, unde realizează leziunea pivot.

Leziuni tuberculoase la nivelul aparatului urinar și genital masculin

a. Aspecte histopatologice și anatomo–clinice

(1) Leziuni renale

Prin confluarea foliculilor tuberculoși microscopici iau naștere leziunile macroscopice reprezentate de granulații și tuberculi de diverse mărimi. Secțiunea rinichiului afectat evidențiază zone de scleroză, granulații sau tuberculoame reprezentate de tuberculi cruzi, necazeificați sau tuberculi calcificați și caverne rezultate prin necroza de cazeificare (leziuni de vârstă diferită). Cavernele pot evolua spre: calcificare; fluidificare (caverna se transformă în pungă cu lichid clar, cu densitate mare de germeni); evacuare, determinând o cavitate restantă. Evoluția tuberculozei renale poate determina transformarea rinichiului într-o pungă purulentă bacilară – așa-numita pionefroză tuberculoasă.

Rinichiul mastic este o formă ulcero-cazeoasă, în care parenchimul și cavitățile sunt înlocuite de substanța mastic, care este o masă amorfă, păstoasă, albicioasă, asemănătoare cu chitul, constituită din țesuturi necrozate, leucocite alterate impregnate cu săruri fosfocalcice.

Tuberculomul renal este o formă de tuberculoză fibro-cazeoasă de dimensiuni variabile, localizată la unul din poli. În centru prezintă un conținut cazeos, fiind înconjurat la periferie de o capsulă fibroasă densă, care uneori poate fi multistratificată.

Procesele de fibroză și scleroză determină micșorarea dimensiunilor rinichiului, cu alterarea parenchimului și a funcției renale, apărând *rinichiul sclero-atrofic tuberculos.*

Pătrunderea BK în căile urinare la nivelul sistemului pielocaliceal determină apariția de: ulcerații (ulcerația papilocaliceală este caracteristică); comunicări ale cavernelor cu calicele; dilatații caliceale (hidrocalice) prin stenoze consecutive cicatrizării; amputația calicelor prin cicatrici stenozante, până la obstrucție totală; leziuni retractile ale bazinetului, care determină un aspect ratatinat; reacție a țesutului conjunctiv grăsos, care, în funcție de localizare determină: perinefrită tuberculoasă – peripielită tuberculoasă – periureterită tuberculoasă.

(2) Leziuni ureterale: leziuni exsudative imprecis delimitate, cu aspect de inflamație nespecifică; granulații; ulcerații. Evoluția lor determină apariția ureteritelor terminale juxtavezicale și intramurale pe unul sau ambele uretere, stenoze bipolare în zona joncțiunii pieloureterale, la nivelul ureterului terminal. Poate fi afectat ureterul în întregime, care apare ca un cordon gros cu lumen subțire, nefuncțional prin panureterită. Stenozele ureterale multiple determină urografic apariția ureterului moniliform segmentar sau pe toată lungimea. Obstrucția consecutivă stenozei ureterale determină scleroatrofie renală sau pionefroză, impunând nefrectomia. În stadiile inițiale, ureterul poate fi paralizat de toxinele bacilare, evidențiindu-se la UIV cu lumen larg pe tot traiectul, hipoton și hipoperistaltic.

(3) Leziuni vezicale se obiectivează la examenul cistoscopic: leziuni exsudative cu aspect nespecific, dar cu topografie specifică (domul vezical, zonele din jurul orificiilor ureterale și colul vezical), acolo unde contactul urinii bacilifere cu mucoasa vezicală este mai prelungit; granulații tuberculoase; ulcerații; alte leziuni nespecifice: sufuziuni san-

guine – pseudopolipi inflamatori – incrustații calcare.

Leziunile prezintă localizări de elecție în zonele periorificiale, la nivelul calotei și colului vezical. Procesul inflamator specific realizează prinderea succesivă a straturilor peretelui vezical, segmentar sau în totalitate, determinând modificarea formei vezicii și diminuarea capacității acesteia. Inițial, contracția spastică a detrusorului datorită leziunilor mucoasei duce la scăderea volumului vezicii, care apare rotundă pe cistografie. Ulterior, apare asimetria vezicii prin retracție scleroasă de partea bolnavă, datorită miozitei tuberculoase parcelare (cistită parțială).

Extinderea procesului de scleroză la nivelul întregii vezici duce la apariția vezicii mici tuberculoase. Stenozele la nivelul colului vezical determină apariția unei vezici de dimensiuni mari. Când leziunea prinde ureterul terminal și retractă cornul vezical apare vezica „în crosă de hochei". Apariția încrustațiilor calcare în peretele vezical determină vezica marmorată. Procesul sclerogen reparator la nivelul ureterului terminal determină fie stenoza acestuia, fie întredeschiderea lui, favorizând refluxul vezico-ureteral.

(4) Alte leziuni:

– prostatice;
– ale veziculelor seminale si canalelor deferente;
– ale epididimului;
– testiculare;
– uretrale.

b. Manifestarea clinică a tuberculozei urinare și genitale masculine

Manifestările clinice în tuberculoza urogenitală variază în funcție de fază (parenchimatoasă – închisă sau deschisă) și cuprinde manifestări generale și locale. Tuberculoza urogenitală poate fi suspectată clinic în următoarele situații: hematurie microscopică sau macroscopică; cistită cronică rebelă la tratament; identificarea piuriei acide amicrobiene; epididimită bilaterală „în balanță"; indurarea prostatei sau apariția de noduli prostatici; îngroșarea uneia sau a ambelor vezicule seminale; deferentită cronică (deferent moniliform).

În faza de debut renal a tuberculozei, simptomatologia urinară este nulă sau foarte discretă. Anamneza relevă, în unele cazuri, prezența tuberculozei pulmonare în antecedente. Sunt prezente simptomele generale ale impregnației bacilare: astenie, inapetență, scădere ponderală, subfebrilitate, transpirații nocturne, scăderea randamentului fizic și intelectual, ușoară jenă lombară. Urina nu este modificată. Foarte rar poate apărea proteinurie (necaracteristică tuberculozei), iar frotiul și inocularea pe medii speciale de cultură sau cobai nu evidențiază bacilul Koch. Sindromul umoral constă în apariția leucocitozei cu limfocitoză, monocite crescute, VSH crescută, modificarea imunoelectroforezei și IDR pozitiv la tuberculină.

Examenul repetat al sedimentului urinar poate arăta intermitent leucociturie și/sau hematurie microscopică într-o urină acidă. În mod excepțional, poate fi evidențiat bacilul Koch în urină (trecerea tuberculozei renale din faza închisă – parenchimatoasă în fază deschisă).

În tuberculoza renală deschisă în căile excretorii, care constituie faza de debut clinic al bolii, pe lângă manifestările generale apar și modificări locale la nivelul aparatului urinar, exprimate clinic. Manifestările specifice constau în: polachiurie predominant nocturnă, chinuitoare, cu frecvență crescută, simulând incontinența urinară; durere hipogastrică premicțională, datorită vezicii inflamate, ulcerate, care se contractă dureros la cantități mici de urină; dureri micționale și postmicționale cu caracter de arsură de-a lungul tractului uretral; dureri lombare; piuria acidă amicrobiană; hematuria microscopică și – rar – cea macroscopică corespund leziunilor active. Apariția hematuriei totale inițiale – „hemoptizia renală de debut"– asociată cu evidențierea bacilului în urină stabilește diagnosticul; baciluria urmată de evidențierea agentului patogen pe frotiu, mediu de cultură sau inocularea la cobai reprezintă elementul esențial în diagnosticul pozitiv al tuberculozei; proteinuria poate constitui un semn precoce de tuberculoză renală. Piuria cu pH acid al urinei este un element caracteristic datorat faptului că bacilul Koch menține pH-ul acid prin consumul de cationi în metabolismul propriu. Diagnosticul de certitudine al tuberculozei urinare se afirmă numai după evidențierea BK pe mediu de cultură specific.

Forme clinice ale tuberculozei renale deschise

a. Cistită TBC – responsabilă de 75% din manifestările clinice: piurie moderată; urină palidă, mată, luciul pierdut, piocite degradate, reacție acidă, albuminurie, floră aerobă pentru medii obișnuite; polachiurie (prin spasm și iritrare a detrusorului): diurnă și nocturnă, nicturie; dureri hipogastrice, nu foarte intense, tenesme vezicale.

b. Forma hematurică (microscopică întotdeauna): totală sau inițială (debutul TBC), hemoptizie renală Boeckel – în faza parenchimatoasă; piohematurie (de obicei); uneori e violentă (masivă).

c. Forma cu albuminurie apare când predomină infiltratele cazeoase. Poate fi un semn precoce.

d. Forma dureroasă: prin distensie, hiperpresiune; dureri lombare continue; uneori, aspect de colică renală.

e. Forma pseudotumorală: rinichi mare; infiltraţia TBC devine şi perineală; aderentă; dureroasă.

f. Forma febrilă cu febră, frisoane, piurie, urină tulbure, debit mare urinar.

g. Forma pionefrotică cu distrugere generală a căilor, a parenchimului şi a atmosferei perirenale.

h. Forme clinice asociate

- cu litiaza; datorită aportului de calciu, care determină apariţia de concreţiuni calcare;
- cu hipertensiune arterială; datorită compresiunii pe vasele mari se eliberează renină care va antrena creşterea tensiunii arteriale; HTA poate să mai apară şi din cauza leziunilor sechelare de scleroză sau de lipomatoză preexistente, la care se asociază prezenţa tuberculozei; micşorarea rinichiului ca urmare a leziunilor tuberculoase duce şi ea la HTA renoprivă (fenomen Goldblatt intrarenal);
- cu insuficienţă renală cronică (uremie) tradusă prin distrugerea rinichiului de partea opusă prin stenoza orificiilor ureterale (boala, orificiilor ureterale descrisă de Couvelaire ca fiind maladia orificială a vezicii mici tuberculoase).
- cu anomalii: rinichi în potcoavă, rinichi polichistic.

Investigaţii paraclinice

a. Examenele de laborator sunt reprezentate de:

- hemogramă – eventuala anemie din IRC; leucocitoză cu limfocitoză şi monocitoză;
- ureea şi creatinina serică – sunt crescute în insuficienţa renală;
- VSH crescută;
- urocultură sterilă, dar uneori pot fi şi germeni asociaţi (în special colibacilul);
- sumarul de urină: pH acid; leucociturie micro- sau macroscopică; hematurie micro- sau macroscopică; proteinurie;
- baciloscopia urinei, produselor patologice din fistula lombară şi perirenală, lichidului din hidrocel cu coloraţie Ziehl Nielsen şi însămânţarea pe medii de cultură Löewenstein - Jensen. Aceasta trebuie repetată zilnic de cel puţin 3 ori deoarece eliminările de germeni sunt intermitente şi paucibacilare. Se utilizează urina de dimineaţă sau cea de 24 de ore colectată în vase sterile. Repetarea examenului este necesară în cazul piuriei acide, dacă bacilul Koch nu a fost depistat.

Evidenţierea bacilului Koch se realizează prin mai multe metode:

- examenul microscopic al produsului patologic proaspăt recoltat, cu coloraţie Ziehl-Nielsen, pe centrifugat de urină, lichid din hidrocel, puroi. Oferă diagnostic de orientare şi nu de certitudine;
- cultura pe medii speciale Löwenstein-Jensen, Petragnani, Ogawa, Duros, Youmans stabileşte diagnosticul de certitudine;
- inocularea la cobai este utilizată ca un examen complementar de certitudine. Astfel, injectarea în:
  - mamelă - determină mastită tuberculoasă, la 3 zile;
  - ganglionii limfatici - determină limfangită tuberculoasă, la 7 zile;
  - cavitatea peritoneală - determină peritonită tuberculoasă, la 40 zile.

Pentru o certitudine în diagnostic, rezultatele trebuie urmărite cel puţin 6 luni.

b. Examenele imagistice sunt reprezentate de:

Radiografia renovezicală simplă evidenţiază calcificările la nivelul aparatului urinar. Se pot evidenţia leziuni tuberculoase osoase (tuberculoză vertebrală), ganglionare (calcificări ganglionare). Pot apărea modificări de volum, formă şi contur ale rinichilor, evidenţiindu-se hidronefroza prin obstacol stenozant la nivelul joncţiunii ureteropielice sau al ureterului sau rinichi unic scleroatrofic. Transformarea cazeumului în mastic determină obiectivarea rinichiului mastic, ca imagine semiradioopacă a ariei renale.

Urografia intravenoasă – apreciază funcţia renală prin intermediul secreţiei şi excreţiei renale a substanţei de contrast apreciate prin testul Ravassini (apariţia substanţei de contrast) şi Lichtenberg (intensitatea substanţei de contrast):

- în tuberculoza renală, afectarea funcţiei secretorii este precoce, secreţia slabă unilaterală indicând leziuni ce afectează peste 1/3 din parenchimul renal;
- rinichiul nefuncţional urografic arată distrugerea parenchimului renal fie prin scleroatrofie, fie prin stenoză ureterală cu hidronefroză secundară; în acest caz, pentru precizarea diagnosticului sunt necesare – dacă starea vezicii şi a ureterului permit, pielografie descendentă sau ureteropielografie retrogradă;

– stenozele joncțiunii ureteropielice sau ale ureterului pot determina hidronefroză;
– afectarea tijei caliceale determină calicectazia - cu calice dilatat „în petală de floare“ sau „amforă“ sau o stenoză a calicelui - cu hidrocalicoză ori amputația acestuia (imagine de „floare ofilită“);
– semnul radiologic incipient în tuberculoza urinară deschisă este ulcerația papilară cu papila „în rozătură de molie“; calicele și bazinetul pot avea contururi neregulate și estompate, ca urmare a ulcerațiilor și retracțiilor scleroase; aspectul neomogen al calicelor și bazinetului poate fi dat de prezența cazeumului;
– imaginea clasică „în floare de margaretă“ apare când procesul de distrucție a parenchimului este asociat cu stenoză incompletă de calice; stenoza completă determină „calicele în spini“;
– caverna deschisă apare ca o cavitate neregulată, estompată, care comunică cu calicele;
– leziunile ureterului apar la urografie ca dilatații deasupra stenozelor. Hidroureterul apare în stenoza joasă, iar în cazul stenozelor multiple – ureterul moniliform;
– cistografia urografică arată modificările vezicii tuberculoase; în scleroza de col vezica este mare, rotundă; când mucoasa vezicală este iritată, apare vezica mică funcțională, cu contur crenelat;
– vezica poate apărea asimetrică datorită, contracțiilor segmentare determinate de cistita segmentară, determinând semnul Freudenberg prin retracția hemivezicii spre rinichiul bolnav;
– semnul Constantinescu arată opacifierea mai slabă a vezicii de partea rinichiului afectat;
– semnul Musiani sau vezica „în croșă“ este determinat de ureterita retractilă care tracționează cornul vezical;
– poate apărea vezica mică tuberculoasă prin pancistita ce determină scăderea importantă a capacității vezicale sau vezica uretrală, observându-se vezica mică cu uretră posterioară dilatată pe clișeul micțional.

Uretrografia micțională sau cea retrogradă – obiectivează cavernele prostatice cu comunicări uretrale, stricturi și dilatații uretrale și reflux al substanței de contrast în canalele ejaculatorii spre veziculele seminale. Deferento-veziculografia obiectivează leziunile canalului deferent și ale veziculelor seminale.

Scintigrama renală este utilă, în cazul rinichiului nefuncțional urografic, pentru aprecierea funcției renale.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică – arată cavernele pline sau deterjate, tuberculoamele (diagnostic diferențial cu tumorile renale polare), pionefroza, perinefritele etc.

Ecografia – obiectivează complicațiile evolutive ale tuberculozei.

c. Investigații endoscopice

Cistoscopia furnizează informații asupra leziunilor vezicale ale uroteliului care, prin topografia și aspectul lor sugerează diagnosticul de tuberculoză.

Uretroscopia evidențiază leziunile uretrale evolutive sau stricturile și fistulele uretrale tuberculoase.

Uretero-pieloscopia a intrat mai recent în explorarea endoscopică a tuberculozei urinare, dar a evidențiat aceleași leziuni ca și cele descrise anterior.

Tratamentul tuberculozei urogenitale

a. Tratamentul medical cuprinde măsuri terapeutice nespecifice și specifice.

(1) Tratamentul nespecific constă în regim alimentar hipercaloric, vitaminizare și repaus fizic.

(2) Tratamentul specific este medicamentos și constă în utilizarea unei scheme terapeutice care trebuie să respecte mai multe principii:
– se vor utiliza asociații chimioterapice pentru a întârzia rezistența BK la tuberculostatice;
– chimioterapicele vor fi alese în funcție de sensibilitatea germenului;
– tratamentul va fi continuu și prelungit și în doze corespunzătoare, deoarece se știe că bacilii tuberculoși se află atât extracelular, cât și intracelular, multiplicarea lor este lentă, numărul lor este mai redus.

Medicamentele antituberculoase sunt reprezentate de:

Hidrazida acidului nicotinic (izoniazida) – are efect tuberculostatic și tuberculocid, atacând atât formele intracelulare, cât și pe cele extracelulare. Reacțiile adverse sunt reprezentate de polinevrite și hepatotoxicitate. Se administrează în doză de 10 mg/kg/zi, sub formă injectabilă în primele 30 de zile și sub formă orală (cp. de 50 sau 100 mg) pentru tratamentul de întreținere. Prevenirea efectelor adverse se realizează prin administrare de vitamină B6.

Rifampicina (Sinerdol, Rifadine, Rimactane) – este foarte activă față de mycobacterii și are acțiune bactericidă, fiind activă asupra germenilor

extra- și intracelulari. Efectele adverse sunt reprezentate de hepato- și nefrotoxicitate. Se administrează în doze de 600 mg/zi (1 cp. are 150 mg). Administrarea intermitentă de Rifampicină poate determina formarea de anticorpi antirifampicină. La reluarea tratamentului este posibilă apariția fenomenelor imunoalergice de tip anafilactic, putând determina NTIA și IRA.

Etambutolul (Sural, Symtomen) – are acțiune tuberculostatică atât față de germenii extra-, cât și față de cei intracelulari. Este administrat în doză de 800-1.200 mg/zi (1cp. are 250 mg). Efectele adverse sunt reprezentate de nevrita optică și de hepatotoxicitate. Această asociere Hidrazidă-Rifampicină-Etambutol este frecvent utilizată în tratamentul de atac.

Streptomicina (Streptomycin) – este un aminoglicozid cu acțiune tuberculostatică și bactericidă. Este rar utilizat, din cauza inducerii vindecării cu scleroză și a reacțiilor adverse, reprezentate de ototoxicitate și nefrotoxicitate. Se administrează injectabil i.m. în doză de 1 g/zi.

Pirazinamida (Pirilene, Pyrafat): – acțiune bactericidă; se administrează în doză de 1g/zi și are ca reacție adversă hepatotoxicitatea.

Cicloserină (Cycloserine) este un antibiotic activ față de bacilul tuberculos prin alterarea peretelui bacterian. Se administrează rar, deoarece are efecte toxice și poate produce tulburări neuropsihice.

Alte tuberculostatice, mai rar utilizate: Acidul paraaminosalicilic, Capreomicina, Etionamida, Viomicina. Acestea sunt utilizate în cazul rezistenței la medicamentele de primă linie.

Tratamentul tuberculozei renale la noi în țară se întinde pe o *durată de 2 ani și are 3 etape:*

- tratament de atac cu durata de 1-3 luni, ce include asocierea Hidrazidă (în perfuzie în prima lună) – Rifampicină – Etambutol în regim 7/7;
- tratament de întreținere, ce durează 6 luni și include asocierile Hidrazidă-Rifampicină, Hidrazidă-Etambutol, Hidrazidă-Streptomicină, în regim 3/7 sau 2/7;
- tratament de consolidare cu durata, de 3-6 luni, care utilizează Hidrazida sau un alt chimioterapic antituberculos.

Există și scheme scurte, de 6, 9, 12 luni (Gow), utilizate în special în Anglia.

Criteriile de apreciere ale rezultatelor tratamentului chimioterapic sunt: ameliorarea stării generale a bolnavului; normalizarea hemogramei; scăderea VSH; scăderea leucocituriei; ameliorarea simptomelor urinare; baciloscopia urinei devine negativă după 3 luni de tratament; urografia arată regresia sau stabilizarea leziunilor. În faza de întreținere, aprecierea eficacității se realizează din 3 în 3 luni, iar în primul trimestru examenul sumar de urină se repetă lunar împreună cu baciloscopia urinii. Deoarece nu există vindecare anatomică a leziunilor și pericolul recăderilor persistă, este necesar tratamentul de consolidare și dispensarizarea ulterioară a bolnavului cel puțin 5 ani. În leziunile reversibile poate fi utilizat cortizonul (20 mg/zi Prednison, timp de 30 zile), mai ales în miozitele tuberculoase (ureterale și vezicale). Examenul radiologic pentru aprecierea eficacității tratamentului se efectuează lunar, în primul trimestru și trimestrial, în primul an.

b. Tratamentul chirurgical este complementar, depinde de gravitatea leziunilor și este de competența urologiei.

Dispensarizarea bolnavilor

Este obligatorie, iar în primii 5 ani se fac reevaluările periodice. Administrarea de cortizon poate redeschide focare izolate de tuberculoză.

PRINCIPII DE TRATAMENT ALE UNEI ITU

Obiective: sterilizarea urinei + evitarea recăderilor sau reinfecțiilor = tratament antibiotic + corectarea leziunilor anatomice. (*tabelul II*)

În ITU asocierea de antibiotice se folosește rar: infecții severe în care se administrează antibiotice cu efect sinergic; infecții mixte; infecții cu piocianic. Antibioticele cu acțiune urinară trebuie să aibă anumite calități: active pe speciile bacteriene care dau, de obicei, ITU; eliminare sub formă activă în urină; atingerea de concentrații suficient de mari în rinichi și urină; active, indiferent de modificările de pH, osmolaritate, compoziție ionică a urinei; uneori sunt necesare modificări ale pH-ului urinar, pentru a obține un efect maxim (pH alcalin pentru aminoglicozide și macrolide; pH acid pentru peniciline și tetracicline); să ducă la selecționarea unui număr minim de mutanți rezistenți în urină și în tubul digestiv (reinfecțiile pot avea punct de plecare în tubul digestiv); să poată fi administrat la gravide, uremici, vârstnici, pacienți operați.

Durata tratamentului depinde de: localizarea ITU; leziunile asociate ale tractului urinar; gradul atingerii renale; boli asociate; reinfecție/recădere. Infecțiile superficiale, cum ar fi infecția VU, pot fi tratate cu antibiotice care să atingă o concentrație urinară înaltă, concentrația serică a antibioticului fiind mai puțin importantă. Astfel, penicilina, care

Tabelul II: Principalii agenți antimicrobieni disponibili pentru tratarea infecțiilor urinare

Denumire	Cale de adm.	Doză zilnică	Comentarii
ampicilină	p.o.	3g	indicații largi; risc de selecție și suprainfecție cu germeni rezistenți, în special Klebsiella.
pro-ampicilină	i.m./i.v.	3-6 g	PNA/PNC; eventual asociere cu aminoglicozide.
amoxicilină	p.o.	2-3 g	analog al ampicilinei p.o.
amoxicilină+ ac. clavulanic	i.m./i.v./p.o.	2-3 g	dezvoltă mai rar germeni rezistenți.
penicilinaG	i.m.	2-4 mil.U	infecții urinare streptococice
carbenicilină	i.v.	9-15 g	produs de rezervă în ITU cu enterobacterii rezistente la ampicilină și cefalosporine;
	i.v.	20-30 g	infecții cu pseudomonas, în asociere cu aminoglicozide.
ticarcilină	i.v.	10-20 g	aceleași indicații ca și carbenicilina.
cefalexină	p.o.	2-3 g	ITU joase (slab bactericidă).
cefradină	idem	idem	idem
cefazolină	i.m./i.v.	1-4 g	germeni rezistenți la ampicilină (monitorizarea funcției renale, dacă se asociază cu aminoglicozidele).
cefotaximă	i.m./i.v.	2-4 g	activă pe numeroși germeni Gram (-) multirezistenți.
moxalactam	i.m./i.v.	idem	Idem
cefsulodină	i.m./i.v.	2-4 g	activă numai pe piocianic.
mezlocilină	i.m./i.v.	5-10 g	activă pe enterobacterii, pseudomonas, streptococi.
cefoperazonă	i.m./i.v.	2-4 g	idem
gentamicină	i.m.	3-5 mg/kg	antibiotic de primă intenție în infecții cu piocianic, PN, infecții cu germeni multirezistenți; oto și nefrotoxicitate.
tobramicina	i.m.	idem	idem
dibekacina	i.m.	idem	idem
amikacina	i.m.	0,5-1 g	de rezervă pentru bacterii rezistente la alte aminoglicozide; oto și nefrotoxică.
doxiciclina	p.o.	200 mg	prostatite, sindrom uretral.
minociclina	p.o.	200 mg	Idem
colistin	i.m.	2-4 mil. U.	antibiotic de a 2-a alegere; spectru limitat la Pseudomonas Aeruginosa și enterobacterii (excepție Serratia și Proteus); se poate asocia cu sulfamide, tetraciclină; toxic renal și nervos.
eritromicină	p.o.	2-3 g	Utilizare limitată în ITU cu coci Gram (+) și unele Gram (-) care nu fermentează (excepție piocianic); de primă alegere în prostatite cu germeni sensibili.
nitrofurantoin	p.o.	300-500 mg	ITU joase; tratament profilactic al ITU recidivante, reinfecții după termen scurt pe căi urinare normale; antagonism cu chinolonele.
Sulfamide			
sulfametoxazol	p.o.	2-3 g	ITU joase, dezvoltă frecvent sușe rezistente
TMP+sulfametoxazol	p.o.	160/800 mg	Tratament de reluare sau profilactic (ITU joase recidivante prin reinfecție). Tratament de elecție în prostatite.
Chinolone – indicații largi, terapeutice și profilactice.			
acid nalidixic	p.o.	2-4 g	Se poate asocia cu colistin și aminoglicozide.
acid oxolinic	p.o.	2-4 g	
pefloxacină	p.o./i.v.	800 mg	
norfloxacină	p.o.	400 mg	
ciprofloxacină	p.o. i.v.	1-1,5 g 400 mg/zi	

nu trebuie folosită în infecţiile urinare cu E.Coli sau cu Proteus la alt sediu decât tractul urinar inferior, poate fi folosită pentru eradicarea infecţiei VU cu aceste microorganisme; de asemenea, tetraciclinele, în doze care să atingă concentraţii mari în urină, dar nu neapărat şi în ser sau în ţesuturi, pot fi folosite pentru tratarea ITU joase cu bacili Gram (-) rezistenţi, cum ar fi P. aeruginosa. Infecţiile localizate în rinichi sau în prostată necesită doze de antibiotice care să atingă concentraţii mari în ser, astfel încât acestea să poată ajunge în cantitate eficientă în ţesuturile profunde.

Tratament de o zi

ITU joase necomplicate la femei: Biseptol forte 3 cp. odată; Amoxicilină 3 g odată p.o.; Cefalexin 3 g oral; Ceftriaxone 0,5-1g i.m.; Cefuroxime 1 g oral; Pefloxacină 800 mg oral.

Tratament de 3 zile

În ITU joase „necomplicate": administrarea unui antibiotic p.o. într-o priză seara sau în 2 prize/zi, timp de 3 zile. Avantaje: toleranţă bună, nu modifică flora comensală, scăderea costului tratamentului.

Contraindicaţii: sex masculin, vârstnici, NN, gravide; recurenţe multiple, germeni „tenace" (piocianic, candida), ITU de >5zile, PNA, PNC, prostatite, semne clinice de ITU înaltă (febră, frisoane, dureri lombare); malformaţii urinare, litiază, operaţii recente, anomalii ale funcţiei renale, boli renale, transplant renal, imunodeprimaţi, DZ, vezică neurologică, sondă *à démeure*.

Tratament >10 zile: de câte ori ITU nu este limitată numai la VU sau există alţi factori de risc; în PNA necomplicată: 10-15 zile; obstacol mecanic/anatomic/funcţional, PNC, prostatite cronice – până la 2-4 luni.

Tratament profilactic

În ITU recidivante: creşterea aportului hidric (realizează diluţia urinii şi creşterea frecvenţei micţiunilor); reglarea funcţiilor digestive; igienă genitală.

ITU recidivante sunt mai frecvente la:

a. Copiii cu malformaţii ale aparatului reno-urinar; tipul şi durata tratamentului sunt în funcţie de cauză şi de accesibilitatea chirurgicală. În special copiii cu RVU şi cicatrici renale necesită profilaxie de lungă durată cu: trimetoprim 2 mg/kg/doză – sulfametoxazol 10 mg/kg/doză de 1-2 ori/zi; nitrofurantoin 2 mg/kg/doză unică; mandelat de metenamină 50 mg/kg/doză unică.

Nu se administrează sulfonamide, pentru că dau rezistenţă. Profilaxia cu antibiotice pare a avea efecte superioare corecţiei chirurgicale; aceasta din urmă rămâne de ales dacă profilaxia, efectuată 2-4 ani, eşuează.

b. Vârstnici, ca urmare a slăbirii musculaturii abdominale, perineale, vezicale, cu reziduu vezical; durata tratamentului este mai mare decât la tineri.

c. Femei

Există două tipuri de ITU recidivante la femei:

(1) recăderi (acelaşi germene apare la fiecare episod infecţios); există doi factori implicaţi: infecţia rinichiului, care este supresată, dar nu eradicată printr-un tratament standard de 14 zile cu antibiotice; anomalii structurale ale tractului urinar (exemplu: calculi). În aceste cazuri este necesar tratament cu doză plină de antibiotic 6 săptămâni.

(2) reinfecţie (germeni diferiţi la fiecare episod infecţios).

Cistita acută necomplicată la femeile tinere

Obiectivele tratamentului:
– eradicarea infecţiei urinare;
– eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin şi din tractul gastrointestinal.

Pentru atingerea acestor obiective, cura scurtă de antibiotice cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, enoxacin) este de elecţie; tratamentul cu beta lactamine are eficienţă inferioară curei scurte. Atât fluorochinolonele, cât şi trimetoprimul ating concentraţii mari şi în secreţiile vaginale (putând eradica E. Coli şi alţi uropatogeni, cu excepţia enterococilor); nu afectează flora vaginală normală. Beta lactaminele promovează colonizarea vaginală cu E.Coli.

Există 2 forme de terapie de scurtă durată: tratamentul cu doză unică şi tratament de 3 zile. Cele mai folosite scheme sunt cele de 3 zile si nu este necesară efectuarea controlului eficienţei terapiei, dacă simptomatologia se amendează. Terapia în priză unică e însoţită de rată crescută de recurenţe si nu se mai foloseşte. Terapia de 3 zile are avantajul unei bune eficienţe terapeutice şi a unui cost scăzut; în cazul cistitelor necomplicate, nu are eficienţă mai mică decât schemele de 7 zile, iar efectele secundare (în special vaginită candidozică) sunt practic absente. Tratamentul de 3 zile este

mai eficace decât cel în doză unică pentru eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin și din rezervorul intestinal; se însoțește de mai puține recurențe precoce ale cistitei, în special din cauza reinfecției din aceste rezervoare. Avantajul terapiei de scurtă durată este că poate fi administrat fără investigații paraclinice, numai pe baza simptomelor clinice urinare joase, la femei fără vaginită. Schema terapeutică de 3 zile este contraindicată la persoane cu recăderi frecvente, la diabetici, la vârstnici, în caz de bacteriurie fără piurie, la persoane cunoscute cu obstrucții ale tractului urinar (litiazici, malformații de tract urinar), la cateterizații urinar, la gravide, în ITU înalte.

Dacă simptomele persistă, sunt necesare sumarul de urină și urocultura:

- dacă sunt negative (uroculturi sterile, sumar de urină normal) se începe tratament numai cu analgetice și este necesar diagnostic diferențial cu traumatisme, lipsă de igienă locală, alergie la vopselele din haine, afecțiune ginecologică;
- piuria fără bacteriurie sugerează uretrită cu Chlamydia trachomatis; tratamentul se face cu tetraciclină sau cu sulfonamide 7-14 zile;
- dacă prezintă bacteriurie cu/fără piurie, trebuie efectuate investigații pentru depistarea afectării renale și tratament 14 zile sau mai mult cu antibioticele la care germenele este sensibil; fluorochinolonele sau biseptolul sunt cele mai eficiente.

O alternativă de tratament a cistitei acute este schema de 7 zile care se aplică pacientelor cu recurență a simptomelor după 3 zile de tratament antibiotic, la femeile cu recurențe frecvente, la gravide. La gravide, administrarea fluorochinolonelor este contraindicată; gentamicina se administrează cu prudență, niciodată în ITU joase, numai în PNA severe (ototoxicitate pentru făt); biseptolul, deși nu este printre medicamentele aprobate de asociațiile internaționale, s-a dovedit în practică eficient și fără efecte secundare asupra mamei sau fătului.

Tratament profilactic în cazul recidivelor:

- acidifierea urinei prin administrare de mandelat de metenamină sau hipurat de metenamină plus acid ascorbic, care duc la eliberarea de formaldehidă cu scăderea pH-ului urinar <5,5;
- administrarea de antibiotice în doză unică, seara, la culcare:
  - nitrofurantoin 50-100 mg/zi (are puține efecte pe flora fecală); efecte adverse: pneumonită interstițială cronică, reacții de hipersensibilitate la nivel pulmonar, afectare hepatică, discrazii sanguine, reacții cutanate, neuropatie; nu trebuie folosit în IRC;
  - trimetoprim-sulfametoxazol 1/2 cp (240 mg) seara la culcare, 3 zile/săptămână;
  - fluorochinolone.

Durata profilaxiei cu antibiotice: 6 luni. Dacă, după această perioadă reapare ITU, se continuă profilaxia 1-2 ani sau mai mult. La tratamentul medicamentos se mai asociază câteva măsuri: micționare imediat după actul sexual, renunțarea la sterilet sau la contraceptive locale (spermicide), trecerea la anticoncepționale orale.

Tratament în cazuri particulare

a. Sindrom uretral – tetraciclină 10-15 zile; la gravide se administrează eritromicină.

Ca în orice boală cu transmitere sexuală, este necesară și tratarea partenerilor.

b. Cistitele acute necomplicate la femeile vârstnice

La femeile la menopauză, bacteriuria este mai frecventă decât la femeile tinere, ca rezultat a 2 factori:

- prezența reziduului vezical secundar nașterilor sau slăbirii musculaturii pelvine;
- lipsa estrogenilor, ceea ce crește susceptibilitatea la infecție a uroepiteliului și a vaginului (apare modificarea microflorei vaginale, cu pierderea lactobacililor, ceea ce antrenează creșterea pH-ului vaginal).

În timp ce la femeile tinere acuzele urinare joase se datorează infecției cu uropatogeni sau cu C. trachomatis, la vârstnice apare alt spectru etiologic: TBC, infecție fungică sistemică, diverticulite sau abcese diverticulare ale VU sau ureterelor. Tratamentul antimicrobian este asemănător cu cel administrat femeilor tinere.

c. ITU în sarcină

ITU joase se tratează ca la negravide, cu terapie de scurtă durată, preferabil schema de 3 zile, dar lista de antibiotice ce pot fi administrate este mult mai redusă:

- DA: sulfonamide, nitrofurantoin, ampicilină, cefalexină. Excepție: în apropierea termenului de naștere nu se administrează sulfonami-

de, deoarece pot produce icter nuclear la nou născut;
- NU: trimetoprim – efecte toxice pe făt; fluorochinolone – efecte adverse pe dezvoltarea cartilajului fetal.

PNA se tratează obligatoriu în spital, cu unul din următoarele: beta lactamine, aminoglicozide sau ambele. Majoritatea răspund rapid la tratament, dar se tratează 3-5 săptămâni, din cauza riscului crescut de recurență sau reinfecție. Profilaxia ITU la gravide: cu nitrofurantoin, cefalexină sau ampicilină; profilaxia este indicată la: gravidele care au avut PN în timpul altei sarcini; gravidele ce fac recurențe după un episod de ITU.

d. ITU la copii

PNA se tratează ca la adult: inițial parenteral, până devine afebril 24-48 ore, apoi oral timp de 1-3 luni. Se folosesc aceleași antibiotice ca la adult, cu excepția fluorochinolonelor, care pot da tulburări de creștere. În ITU joase și necomplicate, tratamentul este de 7-14 zile. Excepție fac adolescentele, la care se poate prescrie tratament de scurtă durată.

e. ITU complicate

Definite ca ITU asociate cu anomalii structurale sau funcționale ale tractului urinar sau rinichiului. Spectrul lor etiologic este mai larg decât al ITU obișnuite, adesea germenii fiind multirezistenți. Datorită spectrului etiologic larg, terapia se începe numai pe baza uroculturii și antibiogramei. Dacă este necesară începerea terapiei înaintea obținerii rezultatului uroculturii, se începe cu antibiotice cu spectru larg: ampicilină și gentamicină sau imipenem-cilastatin sau piperacilin-tazobactam (în PNA cu stare toxicoseptică) sau biseptol sau fluorochinolone în formele mai ușoare; durată = 7-14 zile. Tratamentul se poate efectua 4-6 săptămâni (în doze curative) în asociere cu terapie chirurgicală; în situația în care corecția chirurgicală nu este posibilă și dacă apar recurențe frecvente după tratament standard de 7-14 zile, este necesară profilaxie de lungă durată. O categorie aparte sunt bolnavii cu ITU și vezică neurologică: la aceștia se recomandă cateterizare intermitentă și profilaxie cu metenamină.

f. ITU la cateterizații urinar

Aproape toate cateterele urinare se infectează (după 6 zile, >90% dintre cazuri) și în 2-4% din cazuri poate apărea septicemie cu Gram (-). Multe din aceste ITU sunt refractare la tratament. Alături de antibiotice, în terapia ITU de cateter este necesară și îndepărtarea sondei. Datorită frecvenței mari a ITU de cateter, se poate stabili un ghid de minimalizare a riscului: folosirea cateterelor numai în cazuri absolut necesare; extragerea lor cât mai repede posibil (menținere maxim 14 zile, chiar în absența infecției); inserție în condiții aseptice, de către personal antrenat; toaletă cu săpun a meatului cel puțin o dată/zi; sistem de drenaj steril de care cateterul nu va fi deconectat decât atunci când este necesară irigarea lui pentru obstrucție; efectuarea de uroculturi prin puncție – aspirație cu un ac, după dezinfecție cu iod; sistem de drenaj gravitațional; înlocuire când apare obstrucție sau depozite; separarea, dacă este posibil, a bolnavilor cateterizați urinar de ceilalți, mai ales de cei cu ITU. Infecțiile sunt, de obicei, cu germeni multirezistenți (Proteus rettgeri, Serratia) sau cu germeni din mediu (piocianic, Enterobacter, Acinetobacter). Tratmentul se face numai la cei simptomatici, în funcție de urocultură. La purtătorii cronici, simptomatici sau asimptomatici (mai frecvent), se administrează terapie antibiotică și se schimbă periodic sonda (la interval de 14 zile).

g. ITU cu Candida

La purtătorii de cateter urinar și ITU cu Candida: înlocuirea cateterului și amfotericină B i.v. 3-5 zile, precum și corectarea factorilor de risc: hiperglicemie, supradozaj de corticoizi.

La necateterizați: fluconazol 200-400 mg/zi, 10-14 zile (frecvent transplantați renal).

Orice pacient cu candidurie, căruia trebuie să i se pună cateter vezical, necesită terapie i.v. cu amfotericină sau fluconazol, pentru a preveni consecințele candidemiei tranzitorii.

Abordarea terapeutică a PNA necomplicate depinde de forma clinică

- formele ușoare, cu stare generală bună, nu necesită spitalizare; tratamentul se efectuează oral timp de 10-14 zile și este necesar controlul sumarului de urină după terminarea antibioterapiei și la 1 lună. Dacă febra și simptomatologia nu dispar după 72 ore de tratament, pacientul trebuie internat.
- formele clinice severe, cu febră mare, stare septică, însoțite de vărsături, precum și gravidele cu PNA necesită spitalizare și terapie inițială parenterală, de preferat intravenos; terapia parenterală se menține până la dispariția febrei (de obicei 48-72 ore); ulterior, antibioticele se administrează per os, timp de 14 zile. Pe cât posibil, rezultatul uroculturii, al colorației Gram și al antibiogramei trebuie obținut cât mai rapid.

Dacă febra și simptomatologia nu dispar după 72 ore de tratament, pacientul trebuie investigat

ecografic +/- tomografic, pentru a evidenția o posibilă obstrucție de tract urinar sau abces renal/perirenal. (tabelul III)

(a). Aceste scheme sunt doar orientative, și ele se aplică până la obținerea rezultatului uroculturii și antibiogramei.

Tabelul III

Afecțiune	Etiologie	Condiții asociate	Tratament empiric(a)
1. Cistita acută necomplicată la femei	E.Coli, S.saprofit, P.mirabilis, Klebsiella pneum.		3 zile: biseptol, trimetoprim, norfloxacin, enoxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin (b)
		DZ, simpt > 7 zile, ITU recentă, sterilet, vârstă >65 ani	7 zile: idem varianta (b)
		sarcină	7 zile: amoxicilină, nitrofurantoin, cefpodoxime, biseptol (b)
2. PNA necomplicată la femei	E.Coli, P.mirabilis, K.pneumoniae, S.saprofit	stare bună, boală ușoară sau medie-ambulator	10-14 zile: biseptol, norfloxacin,ciprofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, enoxacin p.o.(c)
		stare severă/ urosepsis-necesar spitalizare	Parenteral (d): biseptol, ceftriaxonă,ofloxacin, ciprofloxacin, gentamicină (+/- ampicilină) până la dispariția febrei, apoi oral biseptol, norfloxacin,ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, enoxacin 14 zile
		sarcină – necesar spitalizare	Parenteral (d): ceftriaxonă, gentamicină(+/-ampicilină) aztreonam sau biseptol, până la rezoluția febrei, apoi oral: amoxicilină, cefalosporină sau biseptol timp de 14 zile
3. ITU complicate	E.Coli, Proteus, Klebsiella, Piocianic, Serratia, enterococi, stafilococi	boală ușoară în ambulator	Oral: norfloxacin, enoxacin ciprofloxacin,ofloxacin, lomefloxacin 10-14 zile
		boală severă/ urosepsis-spitalizare	Parenteral(d): ampicilină + gentamicină, ceftriaxonă, aztreonam, ticarcilină + acid clavulanic, imipenem, până la dispariția febrei, apoi oral: biseptol, norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, lomefloxacin 14-21 zile.

(b). Doze recomandate în cistita acută: biseptol 2cp/12 ore; trimetoprim 100mg/12 ore; norfloxacin 400mg/12 ore; ciprofloxacin 250mg/12 ore; ofloxacin 200mg/12 ore; lomefloxacin 400mg/zi; enoxacin 400mg/12 ore; nitrofurantoin 100mg de 4 ori/zi; amoxicilină 250mg/8 ore; cefpodoxime 100mg/12 ore.

(c). Doze recomandate în terapia orală a PNA și a ITU complicate: biseptol 2cp/12 ore; norfloxacin 400mg/12 ore; ciprofloxacin 500mg/12 ore; ofloxacin 200-300mg/12 ore; lomefloxacin 400mg/zi; enoxacin 400mg/12 ore; amoxicilină 500mg/8 ore; cefpodoxime 200mg/12 ore.

(d) Doze în tratamentul parenteral al PNA și ITU complicate: trimetoprim-sulfametoxazol 160-800mg/12 ore; ciprofloxacin 200-400mg/12 ore; ofloxacin 200-400mg/12 ore; gentamicină 1mg/kgc/8 ore; ceftriaxonă 1-2 grame/zi; ampicilină 1gram/6 ore; imipenem 250-500mg/6-8 ore; ticarcilină-clavulanat 3,2grame/8 ore; aztreonam 1gram/8-12 ore. (*tabelul IV*)

Tabelul IV: Alți agenți antimicrobieni pentru terapia parenterală în ITU

Agent	Doza	Interval (h)
Aminoglicozide		
– amikacin	7,5 mg/kg	12
– gentamicin	1,5 mg/kg	8
– netilmicin	1,5 mg/kg	8
– tobramicin	1,5 mg/kg	8
Combinații de inhibitori ai beta-lactamazei		
– ampicilin-sulbactam	1,5 g	6
– ticarcillin-clavulanate	3,2 g	6
Cefalosporine (generația a II-a și a III-a)		
– cefoperazone	2 g	12
– cefotaxime	2 g	8
– cefoxitin	2 g	6
– ceftazidime	2 g	8
– ceftriaxone	1 g	12
– cefuroxime	1,5 g	8
Alte betalactamine		
– amdinocillin	500 mg	6
– azlocillin	2 g	6
– aztreonam	1 g	8
– imipenem-cilastatin	500 mg	6
– mezlocillin	2 g	6
– piperacillin	2 g	6
Chinolone		
– ciprofloxacin	250 mg	12
Antagoniști ai folaților		
– trimethoprim-sulfamethoxazole	160 și 800 mg	12

Controlul tratamentului unei ITU

Obiectivul imediat al terapiei este sterilizarea urinei; de obicei, se produce după 24-48 ore; lipsa sterilizării urinei după 48 ore semnifică: antibiogramă prost interpretată; selecția de mutanți rezistenți; complianță proastă la tratament; prezența IRC; adaptare proastă a antibioticului ales la pH-ul urinar; prezența de corpi străini în căile urinare (litiază, sondă); suprainfecție cu alt germene. În cursul tratamentului, se fac uroculturi la câteva zile. După oprirea tratamentului: uroculturi la 3-5 zile, apoi la 15 zile (când există risc de recădere sau reinfecție), apoi la 30 zile (risc de reinfecție). În pielonefrite: control lunar până la 6 luni, apoi bianual, timp de 2 ani.

Leucocituria din ITU necomplicate dispare după 4-6 zile de tratament. Persistența unei leucociturii anormale >10 zile de la începerea tratamentului este patologică. Cauze posibile: tratament insuficient; uropatie/litiază subiacente; uretrită concomitentă; TBC urinară necunoscută.

PIELONEFRITA CRONICĂ

Terminologie. Frecvență

Pielonefrita cronică se definește ca o nefropatie tubulointerstițială de cauză infecțioasă. Ceea ce distinge PNC de alte nefropatii interstițiale este asocierea infecției cu cicatricele corticale și cu deformarea calicelui subiacent. Cel mai greu este de diferențiat o PNC de leziunile secundare RVU sau obstrucției (OTU), mai ales că, frecvent, acestea se pot asocia în patogenia PNC.

RVU reprezintă cauza esențială a PNC și, mai ales, a *acutizărilor PNC*, având ca rezultat cicatricele renale. Majoritatea ITU au propagare ascendentă, iar cauza cea mai importantă și cea mai gravă este RVU. Importanța RVU și gradul de reflux sunt paralele cu dezvoltarea PNC.

Tipuri de leziuni în PNC, în funcție de etiologie

a. RVU se caracterizează prin 2 tipuri de modificări:

- cicatrici focale (corespunzătoare cicatricii de la nivelul papilei cu reflux intrarenal);
- leziuni difuze ale tuturor papilelor – se asociază de obicei cu reflux prin hiperpresiune.

b. Obstrucția urinară (OTU)

Coexistența infecției poate fi bănuită în prezența unor cicatrici discrete în parenchim.

c. Nefropatia analgetică, cu sau fără infecție, se distinge ușor prin prezența necrozei papilare.

*d. **Necroza papilară acută noninfecțioasă*** apare în:
– siclemie;
– deshidratare, la copil;
– la copiii mici, cu gastroenterită acută severă.

*e. **Hipoplazia segmentală*** (rinichiul Ask-Upmark) este cauzată de RVU.

Combinația leziunilor menționate face ca PNC să fie divizată în 3 **subtipuri:**
– PNC cu reflux (nefropatia de reflux);
– PNC cu obstrucție (PNC obstructivă);
– PNC idiopatică.

Datele EDTA arată că 22% dintre pacienții hemodializați au PNC ca substrat al IRC.

Macroscopie

a. PNC de reflux
– rinichii sunt mai mici decât în mod normal, asimetrici;
– la suprafață prezintă cicatrici corticopapilare;
– deformare pelvicaliceală;
– zonele dintre cicatrici sunt fin granulare, datorită modificărilor hipertrofice;
– cel mai adesea, cicatricile apar la poli (superior și inferior), acolo unde apare mai frecvent RVU;
– medulara este distorsionată, iar papilele sunt aplatizate;

b. în cazurile **asociate cu obstrucție**, pelvisul și calicele sunt dilatate, dar pot reveni la normal după ridicarea obstrucției. Mucoasa pelvisului și a calicelor poate fi granulară și îngroșată, în special în cazurile cu reflux cronic. Îngroșarea peretelui ureteral cu sau fără dilatație este un semn important de RVU.

Așa-numita **nefropatie de reflux generalizată sau difuză,** descrisă de radiologi, apare la pacienții care au concomitent RVU sever și obstrucție (exemplu: copiii cu valve uretrale posterioare). Cicatrizarea este generalizată, astfel încât suprafața corticală are aspect relativ neted sau fin granular; pelvisul și calicele sunt difuz dilatate și parenchimul apare atrofiat; prezența unui perete pelvic și ureteral îngroșat sugerează RVU anterior.

Microscopie

Cicatricele vechi sunt formate din tubi atrofiați sau dilatați, separați prin țesut fibros, cu vase sanguine lărgite. Cicatricele recente au grade variabile de inflamație interstițială cu mononucleare, atrofie și necroză tubulară, creșterea țesutului fibros interstițial și fibroză periglomerulară; mulți tubi sunt dilatați, cu epiteliul aplatizat și sunt plini cu cilindri coloizi (tiroidizare); infiltratul inflamator este variabil: predomină limfocitele și monocitele, iar ocazional sunt prezente celule plasmatice; în prezența inflamației active apare un număr variabil de neutrofile; există numeroși cilindri leucocitari, mai ales când infecția este activă, dar aceștia pot fi prezenți și în absența bacteriuriei, probabil datorită ischemiei.

În cadrul cicatricelor, modificările vasculare pot fi ușoare sau severe. Arterele și arteriolele prezintă îngroșarea intimei și mediei; hipertrofia intimei este de tip concentric. Modificările vasculare din cicatrice sunt prezente chiar și la pacienții care nu sunt hipertensivi, dar devin mult mai severe în prezența HTA. În afara cicatricelor, leziuni hialine arteriolare apar numai la bolnavii cu HTA secundară. Pelvisul și calicele sunt întotdeauna afectate; țesutul conjunctiv subendotelial este infiltrat cu celule inflamatorii care pot forma mase mari de foliculi limfoizi; ocazional sunt prezente neutrofile, eozinofile și celule gigante. Epiteliul mucoasei este îngroșat și infiltrat cu celule inflamatorii; cantitatea de colagen din țesutul conjunctiv subiacent este crescută. În cazurile de PNC asociate cu RVU sau obstrucție apar depozite interstițiale de proteină Tamm-Horsfall; aceasta poate fi evidențiată la IF, dar prezența sa în cilindri sau în țesutul interstițial poate fi bănuită prin reacția cu PAS. Depozitele de proteină Tamm-Horsfall rezultă din distrugerea tisulară și din deversarea conținutului urinar în interstițiu. Glomerulii sunt normali sau prezintă ușoară fibroză periglomerulară. În cazuri rare, mai pot apărea:
– modificări ischemice, îngroșarea ghemului capilar și depozite de colagen în spațiul Bowman;
– proliferare difuză sau focală cu sau fără necroză, de obicei secundară HTA;
– scleroză segmentală și focală +/- sindrom nefrotic (asocierea lor cu nefropatia de reflux grăbește evoluția către IRC chiar în absența HTA, a infecției active sau a RVU persistent).

Tablou clinic și paraclinic

Simptomele și semnele clinice se pot împărți în 2 categorii: cele care țin de infecție și cele care țin de gradul și de localizarea leziunilor. Primele sunt minore, discrete; pot apărea intermitent episoade de PNA. Frecvent, apar bacteriurie și simptome de afectare a tractului urinar inferior (polachiurie, disurie), vagi dureri lombare sau în flanc, subfebră intermitentă. Mai evidente sunt semnele rezultate din afectarea tubulointerstițială de lungă durată: HTA, scăderea capacității de a conserva Na, *scăderea capacității de concentrare*

urinară, tendinţă la hiperkalemie şi acidoză. Deşi acestea pot apărea în orice formă de afectare renală, în PNC au amploare mai mare (mult mai mare decât gradul IRC, atunci când aceasta există). Astfel, în alte boli renale, la creatinină sanguină de circa 2 mg/dl, aceste modificări sunt minime, dar în PNC sau în nefropatia de reflux cu creatinină de acest nivel nicturia, poliuria, hiperkalemia, acidoza sunt obişnuite. Trebuie reţinut riscul crescut de deshidratare al acestor bolnavi, din cauza incapacităţii lor de a excreta o urină concentrată.

A. Refluxul vezicoureteral (RVU) şi refluxul intrarenal (RIR)

Există doi *determinanţi principali ai progresiei infecţiei ascendente* din VU în parenchimul renal:

RVU – cel mai frecvent se datorează malformaţiilor congenitale ale inserţiei ureterului în VU;

RIR – este determinat de prezenţa unei papile distincte morfologic, cu ducte deschise, care permit răspândirea infecţiei în parenchimul renal, în prezenţa unei presiuni intracaliceale crescute.

RVU + RIR reprezintă mecanismele majore responsabile de inflamaţia renală şi de cicatricile renale de PNC.

RVU permite urinei infectate să ascensioneze în rinichi. În mod normal, la orice vârstă (şi chiar şi la făt), valva vezicoureterală este foarte competentă şi nu se produce un RVU. Acesta este împiedicat de lungimea segmentului intramural al ureterului şi de modul de inserţie în peretele vezicii (inserţie oblică, ca într-un „tunel", aşa încât porţiunea intravezicală a ureterului este comprimată prin contracţia musculaturii în timpul micţiunii). Lipsa de eficacitate a acestui mecanism valvular este cel mai frecvent determinată de scurtarea porţiunii intravezicale a ureterului (RVU primar) prin tulburări de dezvoltare embriologică. Odată cu creşterea, lungimea ureterului creşte şi ea şi se îmbunătăţeşte competenţa mecanismului valvular, aşa încât RVU dispare cu vârsta. *La copii*, RVU poate fi secundar unor malformaţii obstructive (la nou-născut cu anomalii vezicale neurologice, cum ar fi mielodisplazia, în care apare obstrucţie cu presiune vezicală crescută) sau apare prin disfuncţia sfincterului vezical.

Anomaliile congenitale asociate mai frecvent cu RVU:
- diverticul parauretral;
- băieţi cu valve uretrale posterioare;
- obstrucţia joncţiunii ureteropelvice;
- duplicaţie ureterală;
- hipospadias;
- ureterocel;
- uropatie obstructivă prenatală cu hidronefroză.

La adulţi, RVU apare la cei cu afecţiuni ale măduvei spinării, tumori vezicale, hipertrofie de prostată, litiază de tract urinar. *Infecţia vezicală poate precede şi produce RVU;* ea nu este neapărat o cauză de reflux, dar ea poate precipita refluxul într-o joncţiune ureterovezicală defectuoasă congenital sau poate creşte gradul de reflux.

RIR este responsabil de răspândirea infecţiei din pelvis în cortexul renal; apare în gradele severe de RVU. RIR are distribuţie focală, afectând în special regiunile polare ale rinichilor, regiuni care sunt mai frecvent sediul cicatricelor. Există două forme de papile renale:

(1) Papilele nonreflux: sunt conice, au ductele papilare deschise oblic în apropierea vârfului papilei sub forma unei suprafeţe convexe cu numeroase orificii, în formă de crăpături; nu sunt însoţite niciodată de RIR, deoarece, chiar în prezenţa RVU, orificiile lor se închid când creşte presiunea în calice.

(2) Papilele de reflux sunt mai mari, ele rezultând din fuziunea mai multor reniculi adiacenţi; au vârfuri concave şi nu convexe, iar ductele papilare se deschid cu orificii largi, care nu pot fi închise de creşterea presiunii intracaliceale.

Papilele de reflux predomină la nivelul polilor superior şi inferior; procentul lor este de 30% din total.

B. Refluxul steril

Inflamaţia şi cicatricele renale pot fi rezultatul RVU cu presiune mare în absenţa oricărei infecţii, în special în prezenţa unei decompensări vezicale (adică atunci când presiunea vezicală nu revine la normal între micţiuni). Refluxul steril singur poate conduce, în timp, la insuficienţă renală cronică. Drept concluzie, sunt necesare câteva precizări:
- majoritatea pacienţilor cu RVU sunt detectaţi în timpul investigaţiilor pentru ITU – markerul cel mai frecvent al RVU;
- frecvenţa RVU, atât în populaţia generală, cât şi la pacienţii cu alte manifestări renale (proteinurie, HTA) este necunoscută;
- RVU, dacă este căutat, poate fi evidenţiat şi la pacienţi cu boli renale cronice nonpielonefritice (cum ar fi glomerulonefrita cronică sau nefroscleroza) sau la pacienţii dializaţi de mult timp;
- în afară de cicatricele renale, la copii RVU se asociază cu scăderea creşterii renale şi, se pare, şi cu tulburări ale creşterii corporale;
- la pacienţii cu RVU, funcţia renală se poate deteriora din alte cauze decât ITU – în special HTA, glomerulopatie asociată, obstrucţie urinară, abuz de analgetice.

Diagnosticul PNC

Este fie anatomopatologic, fie radiologic (UIV):

Clinica este uneori sugestivă:
- sindrom poliuropolidipsic – atrage atenţia asupra afectării tubulare;
- descoperirea unei HTA;
- la copii: lipsa apetitului, vărsături, diaree.

(1) Histologic: leziuni interstiţiale focale (benzi de ţesut lezat alternând cu ţesut sănătos); în zonele lezate: infiltrat inflamator cu mononucleare şi scleroză mutilantă; aceleaşi modificări apar în stadiile finale ale tuturor nefritelor interstiţiale, leziuni vasculare sau congenitale, fără prezenţa infecţiei. Asupra PNC atrag atenţia: antecedentele de PNA/episoadele de acutizare ale PNC/ bacteriuria persistentă.

(2) Paraclinic – sunt 4 tipuri de teste ce evocă PNC şi o diferenţiază de infecţiile obişnuite ale tractului urinar:

- ***Germenii*** responsabili nu se modifică în timp; în cistitele recidivante apar alţi germeni la fiecare episod.
- ***Sursa renală a bacteriuriei*** este demonstrată prin:
  - prezenţa cilindrilor leucocitari, a celulelor rotunde (renale), a leucocituriei (peste 5 leucocite/câmp), a proteinuriei;
  - cateterizarea ureterală bilaterală;
  - lavajul vezical cu uroculturi ulterioare, semnificativ pozitive;
  - evaluarea bacteriuriei după o supraîncărcare hidrică (200 ml apă per os şi 1.000 ml/h i.v. timp de 3 ore) – bacteriuria scade în cistite şi creşte în PNC;
  - demonstrarea unei hemoculturi pozitive în cursul unui episod de acutizare.
- Bacteriile determină un **răspuns imun** (care nu apare în infecţiile joase) demonstrat prin:
  - prezenţa de bacterii urinare învelite de Ac;
  - IgG urinare crescute;
  - Ac serici dirijaţi împotriva bacteriilor urinare.
- **UIV** (imagini unilaterale sau cu predominanţă unilaterală): rinichi de talie scăzută, cu contur boselat, corticală micşorată, calice moderat dilatate, cu convexitatea în exterior (imagine de floare „ofilită").

Cicatrice corticale cu retracţia papilei subiacente şi amputarea şi dilatarea calicelor. Cicatricele sunt mai frecvente în lobii inferior şi superior. La cei cu RVU important apar subţierea corticalei şi dilatarea caliceală generalizată.

Scintigrama renală corticală cu acid dimercaptosuccinic marcat cu Tc99m este metoda cea mai sensibilă pentru decelarea atât a modificărilor de PNA, cât şi a cicatricelor de PNC.

În peste 90% din cazuri sunt descoperite ***cauze favorizante de PNC:***
- litiază bazinetală sau caliceală ori coraliformă;
- obstrucţiile ureterale de orice natură;
- malformaţii renale;
- reflux vezicoureteral;
- nefropatii interstiţiale neinfecţioase (exemplu: fenacetinică);
- cauze generale: DZ, alte boli debilitante.

Modificările de laborator

Sunt nespecifice. Piuria, de obicei prezentă, poate lipsi, mai ales dacă nu există infecţie activă. Cilindrii leucocitari pot fi prezenţi. Proteinuria în PNC sau în nefropatia de reflux este de obicei sub 1g/24 ore. La unii bolnavi, poate apărea proteinurie de rang nefrotic; la aceştia, puncţia renală arată suprapunerea unei glomerulosleroze segmentare şi focale pe leziunile tubulointerstiţiale; aceşti bolnavi au prognostic prost şi evoluţie rapidă spre IRC.

Alterarea funcţională renală – este semn tardiv. ***Precoce:*** scăderea capacităţii de concentrare; hiponatremie (prin pierdere urinară) şi acidoză hipercloremică; ulterior, tardiv, creşterea ureei şi creatininei sanguine.

Evoluţia naturală a RVU şi nefropatia de reflux

Depinde de severitatea RVU, de concomitenţa cu alte anomalii congenitale sau obstrucţie, de vârsta la care se pune diagnosticul, de tratamentele antibacteriene sau chirurgicale, de apariţia complicaţiilor (HTA, glomeruloscleroză). Nefropatia de reflux defineşte cicatricile renale secundare refluxului intrarenal al urinei infectate.

Proteinuria şi glomeruloscleroza

La bolnavii cu nefropatie de reflux, apariţia proteinuriei şi a glomerulosclerozei duce la dezvoltarea IRC. Mecanisme incriminate:
- mecanism imun prin CIC – a fost sugerat de prezenţa de IgM şi C3 în mezangiu şi în zonele de scleroză – dar nu s-au evidenţiat Ag bacteriene în glomeruli;
- lezarea autoimună a glomerulului cu Ac îndreptaţi împotriva unor Ag autologe (marginea în perie sau proteina Tamm-Horsfall) – dar aceste Ag nu au fost evidenţiate în rinichi;
- disfuncţia mezangială, ca rezultat al modificărilor hemodinamice (consecinţă a RVU);
- modificările vasculare: hiperplazia intimală şi hipertrofia mediei ar putea juca un rol în dezvoltarea sclerozei focale;

– cea mai posibilă explicație: glomeruloscleroza este rezultatul modificărilor adaptative care apar în rinichi datorită reducerii masei renale.

Oricare ar fi mecanismul, proteinuria și glomeruloscleroza reprezintă factorii esențiali care determină și grăbesc evoluția spre IRC.

Pielonefrita cronică acutizată

Termenul descrie recurența simptomelor de infecție acută survenite pe un rinichi cu modificări histologice și funcționale de tip PNC preexistente. Survine frecvent în condițiile persistenței cauzei inițiale (cea mai importantă este RVU, dar și obstrucția prin litiază, adenom de prostată, patologie genitală la femei, stricturi, malformații etc.), cauză care este responsabilă de reinfecție; caracteristica evolutivă este reprezentată de progresiunea leziunilor interstițiale cu răsunet tubular cu fiecare nou episod de inflamație acută, iar consecința este agravarea disfuncției renale și instalarea IRC (vezi și mecanisme de progresie ale IRC).

a. Tabloul clinic poate fi variat, de la infecții urinare cu simptomatologie ștearsă sau de tip cistitic la manifestări severe, în formele care evoluează cu șoc toxicoseptic și oligoanurie, până la sindrom de disfuncție organică multiplă.

Abordarea diagnostică a unui caz nou este similară cu cea din pielonefrita acută și impune evaluarea stării de funcționalitate renală, evidențierea prin examene paraclinice a cauzei favorizante (RVU, obstrucție etc.), izolarea germenilor responsabili (uroculturi, hemoculturi), tratament antibiotic conform antibiogramei, echilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, terapie de susținere vitală în cazurile grave (protezare respiratorie dacă s-a instalat detresa respiratorie, dializa).

Elementele clinice majore ale diagnosticului de PNC acutizată sunt legate de:

- diferențierea PNC acutizate de o pielonefrită acută (mecanismele de concentrare sunt integre în PNA) – eficiența tratamentului este mai redusă în PNC;
- diagnostic diferențial cu pielocistita acută (infecții urinare repetate, densitate urinară scazută – diagnostic probabil: PNC acutizată); în pielocistită lipsește markerul afectării parenchimatoase (cilindrii leucocitari);
- afecțiunile intercurente (febra etc.) pot determina apariția unor lombalgii necaracteristice și „încălzirea" unui focar infecțios cu localizare urinară joasă; diagnosticul diferențial corect influențează prognosticul.

b. Diagnostic pozitiv – densitate urinară scăzută (chiar la pacienți cu oligoanurie secundară deshidratării din stările febrile); aspect ecografic și eventual urografic cu rinichi asimetrici și contur boselat.

Tratament

Diminuarea capacității de concentrare va duce la cvasiimposibilitatea obținerii unor concentrații bactericide de antibiotic în urină; substanțele bactericide prezente de obicei în urina normală vor avea concentrații reduse; poliuria secundară disfuncționalității tubulare (sau indicației medicale de aport hidric excesiv !) va accentua dificultățile de eradicare a bacteriuriei. Persistența modificărilor tractului urinar, a deficitelor imune care au permis infectarea parenchimului renal, prezența microabceselor intrarenale, intervenția mecanismelor imune – ca și diagnosticarea tardivă – reprezintă doar o parte a explicațiilor evolutivității spre IRC a majorității cazurilor de pielonefrită cronică. Nu se inițiază terapia fără a avea rezultatul a cel puțin 3 uroculturi; se poate impune efectuarea pirogentestului pentru provocarea bacteriuriei și obținerea unor uroculturi semnificative. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, în absența izolării germenului (germenilor), oferă rezultate decepționante. Modificarea pH-ului urinar pentru a crește eficiența unor antibiotice este greu de realizat. În acutizările pielonefritice, terapia antibiotică se face ca în pielonefrita acută; retenția azotată are deseori cauză extrarenală și dispare după remiterea fenomenelor toxice. Alteori, scăderea valorilor retenției azotate rămâne la valori patologice, inferioare celor de la momentul declanșării acutizării pielonefritei: bolnavul a devenit uremic și fiecare nou episod pielonefritic îi va crește nivelul retenției azotate. Antibioterapia – în funcție de urocultură și de antibiogramă – se face cu doză plină, timp de 4 luni (antifungicele obligatorii !), continuând cu 1/2-1/3 din doză, administrată seara, timp de 6 luni. Se interzice orice medicație cu potențial nefrotoxic. Cura de diureză este cvasiinutilă. Medicația imunostimulatoare (Uro-vaxom) are aceleași efecte ca și Polidinul; existența și încă recomandarea unor asemenea „medicamente" la sfârșitul secolului XX sunt o dovadă a *imposibilității actuale de a opri evoluția PNC spre IRC.*

FORME SPECIALE DE PIELONEFRITĂ CRONICĂ

PIELONEFRITA XANTOGRANULOMATOASĂ

a. Definiție

Formă de PNC bacteriană caracterizată prin distrucția parenchimului renal, cu dezvoltare de

granuloame, abcese şi colecţii de macrofage încărcate cu lipide.

b. Epidemiologie

Este foarte rară (6 cazuri la 1.000 de cazuri de PNC) şi apare la orice vârstă, fiind mai frecventă în decadele 5-7. Boala este de obicei unilaterală, foarte rar bilaterală. Femeile sunt afectate de 2 ori mai frecvent decât bărbaţii.

c. Clinic

Pacienţii se prezintă la medic cu durere lombară, ITU recurente, febră de cauză neprecizată, astenie fizică, anorexie, scădere ponderală, constipaţie. La 75% dintre pacienţi în antecedente există litiază renală, uropatie obstructivă, DZ, manevre instrumentale. În 2/3 din cazuri se evidenţiază nefromegalie unilaterală; HTA apare la 40% dintre bolnavi.

d. Anatomie patologică

1. **Macroscopic** – rinichiul este crescut în volum, cu capsula şi ţesutul perirenal îngroşate şi aderente. Procesul poate fi localizat la o masă tumorală a unui lob renal sau poate fi difuz. Pe secţiune, pelvisul şi calicele sunt dilatate şi conţin fie puroi, fie calculi coraliformi, fie ambele. Parenchimul renal, în special cel din jurul calicelor dilatate, este înlocuit printr-un ţesut moale, galben-portocaliu, înconjurat de mici abcese. Tumora poate fi confundată macroscopic cu un carcinom renal, dar prezenţa calculilor, a obstrucţiei, a abceselor şi a materialului pelvisului şi calicelor atrage atenţia asupra unei afecţiuni inflamatorii.

2. ***Microscopie optică:*** zonele galben portocalii sunt constituite dintr-o mixtură de macrofage spumoase, macrofage mai mici cu citoplasmă granulară, neutrofile, limfocite, celule plasmatice şi fibroblaşti. Pot apărea celule gigante cu corpi străini. Citoplasma macrofagelor este intens PAS (+).

e. Radiologic

Aspectul este heterogen, datorită combinaţiilor de leziuni difuze şi localizate; aspectul Rx depinde de prezenţa obstrucţiei, a calculilor. În 80% dintre cazuri, pe UIV unul din rinichi este plin de calculi şi nefuncţional; calicele sunt dilatate şi neregulate (în special în forma difuză). În forma localizată, leziunile sunt sub formă de chisturi sau de mase cavitare, în care substanţa de contrast nu pătrunde. Pe angiografie, majoritatea maselor renale granulomatoase sunt hipo- sau avasculare. Arterele intrarenale sunt împrăştiate fără arborizaţie periferică, dar nu există vase patologice. Angiografia nu poate diferenţia o masă unică avasculară (PNC xantogranulomatoasă) de un adenocarcinom necrozat avascular. TC şi RMI pot ajuta la diagnosticul diferenţial şi la stabilirea gradului de extensie a inflamaţiei la grăsimea perirenală.

f. Diagnostic clinic

PNC xantogranulomatoasă trebuie bănuită şi căutată la pacienţi cu istoric de infecţie şi anumite modificări Rx:
- mărire renală unilaterală;
- un rinichi mut urografic;
- prezenţa de calculi renali şi/sau ureterali;
- masă avasculară sau mase cu vase renale diminuate la angiografie;
- vase capsulare periureterale proeminente;
- modificări sugestive pe TC sau RMI.

Cu ajutorul acestora, preoperator, se poate suspecta diagnosticul în 40% dintre cazuri.

g. Laborator

Uroculturile sunt pozitive, de obicei cu Proteus mirabilis sau E.Coli, uneori stafilococ auriu.

VSH este mult crescută.

h. Patogeneza PNC xantogranulomatoase este necunoscută; se pare că rezultă din infecţia bacteriană pe care se grefează obstrucţia urinară. Studii în ME au evidenţiat că macrofagele spumoase conţin, iniţial, bacterii şi, ulterior, fagolizozomi umpluţi cu material mielinic şi material amorf.

i. Tratamentul este chirurgical (nefrectomie); în afectarea focală la persoanele cu risc crescut-rezecţie parţială. Boala nu recidivează după tratament chirurgical. Poate apărea şi la transplantaţii renal.

MALAKOPLAKIA

a. Definiţie

Este o reacţie inflamatorie rară, produsă de bacteriile enterice, care afectează numeroase organe, dar cel mai frecvent tractul urinar. Localizarea predilectă este în VU, unde are aspectul unor plăci confluente de 3-4 cm diametru, moi, galbene, uşor ridicate. Apare mai frecvent la femeile de vârstă medie, cu ITU cronică.

b. Histologie

Microscopia optică – relevă un aspect tipic: plăcile sunt formate din macrofage mari, limfocite şi celule gigante multinucleate; macrofagele au citoplasmă abundentă, spumoasă, PAS(+). Între macrofage şi ţesutul interstiţial apar concreţiuni laminare mineralizate – corpii Michaelis-Gutmann = patognomonici; au diametru 4-10 μ, sunt PAS(+) şi conţin calciu.

ME: evidenţiază o structură tipic cristalină cu un centru dens, un halou intermediar şi un inel lamelar la periferie. În macrofage se evidenţiază bacterii şi fagolizozomi giganţi. Leziuni asemănătoare se pot evidenţia şi în prostată, în mucoasa ureterală şi în cea a pelvisului, în oase, plămâni, testicule, tract gastrointestinal, piele, rinichi.

c. Malakoplakia renală are aceeași **patogenie** ca și PNC xantogranulomatoasă, rezultând în urma combinației dintre ITU cronică și obstrucție; uroculturile sunt (+) de obicei cu E. Coli.

În jumătate din cazuri, malakoplakia se asociază cu deficiențe imune, boli autoimune (hipogammaglobulinemie, tratament cu imunosupresoare, cancere, boli cronice debilitante, artrită reumatoidă). Ar rezulta dintr-un defect funcțional al lizozomilor macrofagelor, ceea ce duce la umplerea macrofagelor cu resturi nedigerate de bacterii. Corpii Michaelis-Gutmann rezultă din depozite de fosfat de calciu sau de alte minerale pe acești fagozomi supraîncărcați.

d. Clinic: dureri în flanc, semne de infecție renală activă. Leziunile pot fi uneori bilaterale, situație în care tabloul clinic simulează IRA.

e. Tratament – chirurgical.

REFLUXUL VEZICOURETERAL (RVU)

Definiție

RVU reprezintă fluxul anormal, retrograd al urinei din VU în ureter și în tractul urinar superior (TUS). Joncțiunea ureterovezicală permite urinei să treacă în vezică, dar împiedică regurgitarea în ureter, mai ales în timpul micțiunii. Acest mecanism protejează rinichiul de efectele creșterii presiunii vezicale. Când această valvă devine incompetentă, urina refluează, crescând „șansele" de infecție urinară, cicatrice pielonefritice și insuficiență renală.

Anatomia și funcția normală a joncțiunii ureterovezicale

Secționarea experimentală a mușchiului ureterotrigonal determină incompetența joncțiunii ureterovezicale și produce reflux. Pe măsură ce vezica se umple, lumenul ureteral se închide pasiv. Mucoasa vezicală se extinde deasupra mușchiului detrusor în timpul umplerii, creând o valvă care previne RVU. În timpul golirii, mușchii ureterotrigonali se contractă pentru a închide orificiul ureteral în tunelul submucos. Funcția acestei valve batante este dependentă de lungimea adecvată a tunelului ureteral intravezical și de susținerea detrusorului în spatele tunelului. La copiii normali, fără reflux, rația lungimii acestui tunel față de diametrul ureteral este 5:1. La copiii cu reflux, raportul este 1,4:1. Lipsa detrusorului generează RVU. Orice proces, congenital sau dobândit, care lezează complexul ureterotrigonal și valva batantă determină RVU.

Incidență

RVU este cauză frecventă a ITU, mai ales la copii, și este cauză de insuficiență renală în 4-6% din cazurile de bolnavi care necesită transplant renal. Aproximativ 2% din bolnavii cu RVU au afectare renală progresivă. La copiii sănătoși, fără simptome urologice, incidența refluxului este < 1%. Dintre copiii cu ITU, 20-50% au RVU. Prevalența refluxului la copii pare a fi direct proporțională cu vârsta; 30% dintre frații copiilor cu RVU au, de asemenea, reflux. Pe măsură ce se produce înaintarea în vârstă, tunelele ureterale submucoase se alungesc și acest lucru tinde să scadă refluxul la vârste mai mari.

Manifestări clinice

Ultrasonografia prenatală evidențiază hidronefroza produsă adesea prin reflux.
- hidronefroza incidentală: prenatală, altele;
- infecția de tract urinar: febră, letargie, greață, vomă; retard în creștere; durere de flanc; disurie.
- cicatrice renale;
- hipertensiune;
- insuficiență renală.

Simptomatologia RVU survine frecvent în asociere cu ITU. Copiii au febră, letargie, greață, vomă și retard în creștere. La copiii mari se adaugă disurie și durere de flanc. Febra este cel mai important semn în diferențierea infecției de tract superior, față de cea de tract inferior.

Studii radiologice

a. Cistografia

După primul episod de infecție urinară, copiii trebuie supuși evaluării radiologice a tractului urinar. De elecție este cistouretrografia micțională (CUGM) cu fluoroscopie. Capacitatea estimată a VU la copil:
- copii mici = greutate (kg) x 7 (rezultat exprimat în ml capacitate VU);
- copii mari (peste 1 an) = (vârsta + 2) x 30.

La copiii cu infecție se recomandă efectuarea acestei investigații la 3-4 săptămâni de la sterilizarea urinei. Cistografia cu izotopi este ideală pentru bolnavii care necesită evaluare repetată. Se instilează în VU pertechnetat 99m (1mCu) prin cateter, se umple vezica cu soluție salină, apoi se vizualizează TU. Este mai sensibilă decât cistografia convențională și expune pacientul la mai puține radiații ionizante. Dezavantaj: rezoluția mai slabă a imaginii.

b. Ultrasonografia

Vizualizează anomalii, hidronefroză, cicatrice. Refluxul moderat/sever produce dilatarea calicelor renale, uneori chiar dilatație ureterală. Are specificitate mică pentru detectarea de rutină a refluxului.

c. Scintigrama izotopică

Permite buna vizualizare a funcției corticale, evaluarea prezenței cicatricilor sau a PNA. În funcție de izotopul folosit, pot fi apreciate funcția tubulară și glomerulară.

d. Cistoscopia

Evaluarea cistoscopică a orificiului ureteral aduce informații privind severitatea alterării joncțiunii vezicoureterale, oferind și date de prognostic. Cistoscopic, se studiază poziția și morfologia orificiului ureteral. Forme de bază ale orificiului – conic (4% dau RVU), oval (28%), potcoavă (83%) și „golf-hole". Morfologia orificiului ureteral se corelează bine cu lungimea tunelului submucos. Orificiul conic este normal; un orificiu în formă de „golf-hole" este asociat cu un tunel foarte scurt și cu o incidență crescută a refluxului (100%). Localizarea orificiului ureteral poate fi determinată cistoscopic. Cu cât acesta este situat mai lateral, cu atât refluxul este mai probabil. Evaluarea cistoscopică se face doar după investigațiile mai sus menționate.

Clasificarea și gradele de reflux

După clasificarea lui Kramer, categoriile majore de RVU sunt:

1. Reflux primitiv, secundar unei anomalii congenitale privind implantarea ureterului în VU.
2. Infecție cronică cu edem și distorsiunea joncțiunii ureterovezicale.
3. Obstrucția colului/sficterului vezical cu decompensarea vezicii și a joncțiunii ureterovezicale (exemplu: stricturi uretrale sau valve uretrale posterioare).
4. Disfuncție neuropatică a vezicii cu incompetență asociată a joncțiunii ureterovezicale (exemplu: bolnavii cu paraplegie sau mielomeningocel).
5. Reflux traumatic (ca rezultat al traumatismelor postextragere calculi sau ruptură chirurgicală a joncțiunii ureterovezicale).

Clasificarea internațională pe grade a refluxului se bazează pe rezultatele cistografiei și are severitate progresivă de la gradul I la gradul V. Este bazată pe anatomia fornixului și calicelor.

I. Reflux în segmentul inferior.

II. Umplerea ureterului și a sistemului pielocaliceal fără dilatare.

III. Umplere pielocaliceală cu stază caliceală ușoară.

IV. Ectazie caliceală marcată și dilatație pelvică, fără dilatare ureterală extremă.

V. Dilatare pielocaliceală masivă cu distorsiune ureterală și dilatare caliceală mare.

Gradarea refluxului permite cuantificarea indicației terapeutice.

Etiologia refluxului primar

Ectopia laterală a orificiului ureteral provine din originea anormală a mugurelui ureteral din ductul mezonefric. Poziția oblică a ureterului în vezică, lungimea adecvată a tunelului ureteral intravezical și submucos și suportul adecvat al detrusorului contribuie la menținerea normală a unei joncțiuni ureterovezicale fără reflux. Refluxul primar este o situație congenitală care rezultă atunci când una din aceste condiții nu este întrunită, în absența componentei obstructive sau neuropatice.

Refluxul secundar

Apare când joncțiunea ureterovezicală este normală, dar există alte anormalități ale tractului urinar inferior care produc reflux. Vezica neurologică poate crea un sistem de presiune crescută și 15-60% dintre acești bolnavi au reflux. Refluxul este secundar fie unei musculaturi ureterotrigonale deficiente, care nu permite ca trigonul să se contracte și să închidă valva batantă, fie dispoziției laterale a orificiului (tunelul este mai scurt, detrusorul mai slab). Infecția tractului urinar poate produce reflux tranzitoriu la o joncțiune aflată la limita normalului; acest reflux dispare, de obicei, concomitent cu tratamentul infecției, apărând ca urmare a edemului și distorsiunii joncțiunii ureterovezicale în prezența infecției și inflamației. Afectarea iatrogenă a orificiului ureteral (chirurgia colului vezical, extracție calculi, excizie de ureterocel etc.) poate determina reflux.

Evoluția naturală a refluxului

RVU se vindecă uneori spontan. Gradul de deplasare laterală a orificiului și morfologia orificiului sunt indicatori de prognostic. În absența unor anormalități persistente (vezica neurologică, obstrucție) vârsta pacientului se corelează cu rezoluția spontană. Statistic, 90% din RVU gradul I, 80% gradul II, 50% gradul III, 10-30% gradul IV și 0-10% gradul V se vindecă spontan. Se consideră că persistența RVU după 4 ani de la diagnostic are șanse minime de vindecare ulterioară. Refluxul unilateral are prognostic mai bun. Aproximativ 2% din bolnavii cu RVU, indiferent de tratament chirurgical sau supraveghere, vor dezvolta boală renală progresivă și IRC. Refluxul este/a fost prezent la 30-40% din copiii care au IRC < 16 ani și la 20% din adulții care au IRC <50 ani.

Tratament

Esențial – terapia promptă și susținută a infecției urinare. Dacă nu există indicație chirurgicală, profilaxia prelungită cu doze mici de antibiotice este obligatorie. Nitrofurantoinul și Biseptolul sunt indicate la doze de 1/2 din doza curativă. Uroculturile trebuie repetate la 3 luni. Se impune cistografia cu izotopi și evaluarea TUS pentru eventualele cicatrice. Profilaxia se continuă până ce dispariția refluxului se menține pe cel puțin două radiografii la distanță de 6 luni. La nou-născutul diagnosticat cu hidronefroză și RVU postnatal, în primele 2 luni de viață sunt contraindicate sulfamidele din cauza toxicității hepatice și medulare. Antibioticele de elecție sunt amoxicilina sau o cefalosporină de generația I. După vârsta de 3-6 luni, se pot folosi Biseptol sau Nitrofurantoin. Se indică a nu se schimba antibioticul, pentru a nu modifica rezistența germenilor.

Recăderile infecțioase în timpul profilaxiei cu antibiotice și dezvoltarea de noi cicatrice sunt indicații majore pentru corecția chirurgicală a refluxului. Refluxul care persistă după pubertate este o indicație relativă pentru corecție chirurgicală. Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu nefropatie severă de reflux și deteriorare renală continuă este controversat. La copiii cu reflux sever bilateral s-a demonstrat că proteinuria și clearance-ul la creatinină < 25 ml/m^2 anunță insuficiența renală indiferent de tratament. Se mai practică injecții endoscopice submucoase, ca alternativă pentru reimplantarea deschisă, utilizând teflon, colagen bovin linkat și grăsime autologă. În studiile de urmărire de 5 ani la copii cu RVU tratat medical și chirurgical, ITU au apărut în 38% dintre cazurile tratate conservator și 39% dintre cazurile tratate chirurgical, dar incidența pielonefritei a fost semnificativ mai mare în grupul tratat medical (21% față de 10%); 18% au fost consecința manevrelor urologice. Tratamentul conservator, precum și cel chirurgical, au eficiență similară. Reimplantarea ureterelor este o modalitate eficientă de tratament în 90-95% din cazuri.

RVU și hipertensiunea

Nefropatia de reflux este cea mai frecventă cauză de HTA severă la copii. Se dezvoltă la 10-20% dintre pacienții cu leziuni cicatriceale. Riscul HTA este mai mare la pacienții cu reflux bilateral, la cei cu afectare parenchimatoasă mai severă și la cei cu alterare progresivă a funcției renale. Corectarea chirurgicală a RVU nu pare să aibă rol protector față de HTA. Renina din venele renale poate fi urmărită pentru determinarea prezenței mecanismului renin mediat. Dacă renina este crescută unilateral, nefrectomia unilaterală poate vindeca HTA (dar este de ultimă alegere).

RVU și obstrucția joncțiunii ureteropelvice

Pot coexista. Se recomandă efectuarea inițială a pieloplastiei, cu urmărirea ulterioară a persistenței refluxului (cazurile ușoare se remit spontan). Reimplantarea ureterelor va fi rezervată pentru situațiile de reflux sever după pieloplastia eficientă.

RVU și sarcina

Între modificările normale ale tractului urinar în sarcină, menționăm: hidronefroza, scăderea peristalticii ureterale, staza urinei în ureter. 5-8% dintre gravide au bacteriurie asimptomatică; 20-40% vor dezvolta PNA. Incidența BA este mai mare la femeile cu RVU (factor major de risc pentru dezvoltarea PNA în sarcină). Se recomandă ca refluxul persistent la femeile de vârstă fertilă să fie corectat chirurgical înainte de sarcină.

Refluxul neonatal

Multe cazuri de RVU se diagnostichează antenatal: ecografic, se evidențiază hidronefroza fetală. Recomandarea curentă este ca, pentru toți copiii cu diagnostic de hidronefroză in utero, să se practice CUGM după naștere și, dacă RVU este prezent, să se inițieze profilaxia cu antibiotice.

Concluzii

RVU este o afecțiune frecventă, prezentă la 50% din copiii cu ITU. Deși mulți prezintă remisiune spontană, 2% progresează spre IRC și 5-6% au complicații pe termen lung, inclusiv HTA. Prevenirea complicațiilor se face prin eradicarea precoce a RVU și profilaxia infecțiilor (chemoprofilaxie medicală sau corecție chirurgicală). La gradele I-II se indică terapie conservatoare, iar la gradele III-V, corecție chirurgicală. Se recomandă chemoprofilaxia la toți copiii, rezervând corecția chirurgicală pentru bolnavii necomplianți la tratament, pentru pacienții cu recăderi în timpul terapiei cu AB și pentru femeile de vârstă fertilă.

PROTOCOL DE INVESTIGARE ȘI TRATARE A REFLUXULUI VEZICO-URETERAL

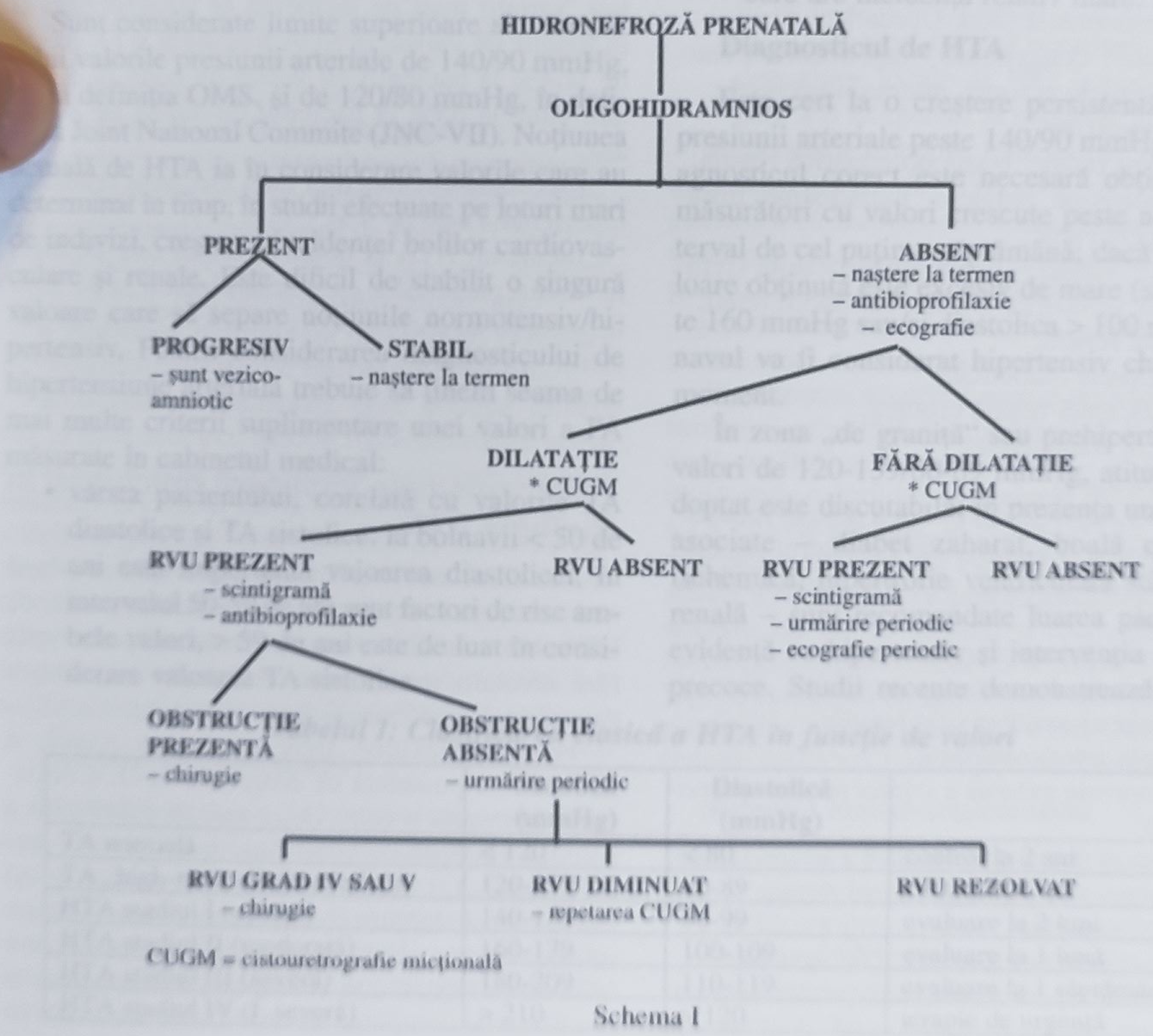
(după Suki and Massry, *Therapy of Renal Diseases*, 3rd edition, Kluwer Academic Publishers)

Diagnosticarea din viața intrauterină a RVU se bazează pe detectarea ecografică a hidronefrozei; acest lucru nu asigură întotdeauna diagnostic de certitudine; în practică, se poate folosi, ca indicator al RVU asociat cu obstrucție, oligohidramniosul. Când RVU se asociază cu obstrucție, scade RFG și apare oligurie fetală; urina fetală este componentul major al lichidului amniotic care, în cantitate suficientă, este absolut necesar dezvoltării normale a plămânului fetal; oligohidramniosul se asociază frecvent cu hipoplazie pulmonară, care poate fi fatală. Un raport lecitină/sfingomielină sub 2 și absența fosfatidilglicerolului în lichidul amniotic după săptămâna 35 de gestație sunt indicatori ai

imaturității pulmonului fătului. Dacă este necesară declanșarea travaliului înainte de termen, se administrează gravidei corticoizi, care accelerează maturizarea pulmonară a fătului. Creșterea cantității de urină ajunsă din vezica urinară a fătului în cavitatea amniotică necesită, pe de o parte, creșterea cantității de lichid, și pe de alta scăderea distensiei vezicale (vezi schema).

În absența oligohidramniosului, sarcina trebuie dusă până la termen. Imediat după naștere, trebuie începută terapie antibiotică, de obicei amoxicilină 50mg/kg/zi în 2 prize, pentru prevenția ITU; în a 3-5-a zi se practică ecografie renală (nu mai devreme, deoarece oliguria fiziologică poate masca o obstrucție parțială a tractului urinar), urmată de o cistouretrografie micțională pentru a detecta RVU și posibilele anomalii congenitale uretrale. Dacă RVU se asociază cu obstrucție datorită unor valve uretrale posterioare sau unui megaureter obstructiv congenital, este indicată corecție chirurgicală de urgență, care va rezolva și RVU; dacă RVU este grad înalt (IV sau V), bilateral, chiar în lipsa unei anomalii obstructive, se indică, de asemenea, tratament chirurgical per primam, întrucât posibilitatea rezolvării spontane, odată cu creșterea copilului, este practic nulă. Dacă RVU este de grad mai mic sau unilateral, se indică antibioprofilaxie continuă, cu controlul lunar al uroculturii și ecografie renală la 3, 6 și 12 luni; la vârsta de 12 luni trebuie repetată cistouretrografia micțională; dacă RVU a diminuat și profilaxia antibiotică este eficientă, se continuă tratament medical, cu repetarea uroculturilor și a ecografiei la intervale de 6 luni, iar a cistouretrografiei micționale la vârsta de 18-24 luni; dacă în această perioadă de urmărire apar ITU, se impune tratament chirurgical. Când cistouretrografia micțională a devenit negativă, antibioprofilaxia poate fi întreruptă, cu controlul uroculturii la intervale de 3 luni, timp de 1 an. Reapariția ITU febrile necesită repetarea cistouretrografiei micționale, întrucât un singur examen negativ nu este o dovadă certă a dispariției RVU.

Dacă cistouretrografia micțională inițială nu demonstrează RVU, dar există hidronefroză, se indică antibioprofilaxie continuă și efectuarea unei scintigrame izotopice cu furosemid, care diferențiază obstrucția reală (și sediul ei) de un sistem colector aton, dar neobstruat; în caz de obstrucție, se indică corecție chirurgicală. Dacă și cistouretrografia și ecografia sunt normale, ecografia trebuie repetată după o lună, întrucât pot exista rezultate fals negative (în perioada imediat postnatală, poate exista un grad fiziologic de dilatație bazinetală). *(Schema I)*



Schema I

Bibliografie

1. Bennett WM: *Mechanisms of Aminoglycoside Nephrotoxicity.* Clin. Exper. Pharm. Physioi. 16, 1989.

2. Brenner BM, Rector FC Jr, *The Kidney,* ed 5, WB Saudners, Philadelphia, 1996.

3. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Rity E, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology,* Oxford, 1996.

4. Ciocâlteu A. (sub redacția) *Nefrologie*, Infomedica, 1997.

5. Edelman CM, *Pediatric Kidney Disease*, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992 .

6. Greenberg A, Primer on Kidney Diseases, 1998.

7. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, *The Principles and Practice of Nephrology,* Mosby – Year Book, 1995.

8. Massry SG, Glassock RJ, *Textbook of Nephrology,* Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.

9. Nielson EG, *Pathogenesis and Therapy of Interstitial Nephritis,* Kidney Int. 35, 1998.

10. Quin JD, *The Nephroioxicity of Cephalosporins. Adverse Drug Reaci. Acute Poisoning,* Rev 8, 1998.

11. Suki W, Massry, *Therapy of Renal Diseases,* Kluwer Academic Publishers, 1997.

12. Schrier RW, GottschalkCW, *Diseases of the Kidney,* Little, Brown, Boston, 2000.

13. Schrier RW, *Manual of Nephrology,* Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.

14. Tisher CC, Brenner, *Renal Pathology,* JP Lippincott, Philadelphia, 1994.

capitolul **8**

NEFROPATII VASCULARE

David Cristiana, Ciocâlteu Alexandru, Covic Adrian

HTA

Definiție

Sunt considerate limite superioare ale normalului valorile presiunii arteriale de 140/90 mmHg, după definiția OMS, și de 120/80 mmHg, în definiția Joint National Commite (JNC-VII). Noțiunea actuală de HTA ia în considerare valorile care au determinat în timp, în studii efectuate pe loturi mari de indivizi, creșterea incidenței bolilor cardiovasculare și renale. Este dificil de stabilit o singură valoare care să separe noțiunile normotensiv/hipertensiv. Pentru considerarea diagnosticului de hipertensiune arterială trebuie să ținem seama de mai multe criterii suplimentare unei valori a PA măsurate în cabinetul medical:

- vârsta pacientului, corelată cu valorile TA diastolice și TA sistolice: la bolnavii < 50 de ani este importantă valoarea diastolicei, în intervalul 50-59 de ani sunt factori de risc ambele valori, > 59 de ani este de luat în considerare valoarea TA sistolice.
- la bolnavii cu TA 120-160/80-100 mmHg se vor face măsurători repetate în condiții standard sau, preferabil, automăsurători la domiciliu, pentru excluderea HTA „de halat alb" care are incidență relativ mare: 20-30%.

Diagnosticul de HTA

Este cert la o creștere persistentă a valorilor presiunii arteriale peste 140/90 mmHg. Pentru diagnosticul corect este necesară obținerea a trei măsurători cu valori crescute peste normal la interval de cel puțin o săptămână; dacă o primă valoare obținută este excesiv de mare (sistolica peste 160 mmHg sau/și diastolica > 100 mmHg) bolnavul va fi considerat hipertensiv chiar din acel moment.

În zona „de graniță" sau prehipertensiune, cu valori de 120-139/80-89 mmHg, atitudinea de adoptat este discutabilă; în prezența unei afecțiuni asociate – diabet zaharat, boală coronariană ischemică, hipertrofie ventriculară stânga, boală renală – sunt recomandate luarea pacientului în evidență ca hipertensiv și intervenția terapeutică precoce. Studii recente demonstrează beneficiul

Tabelul I: Clasificarea clasică a HTA în funcție de valori

	Sistolică (mmHg)	Diastolică (mmHg)	
TA normală	< 120	< 80	control la 2 ani
TA „high-normal" (borderline)	120-139	80-89	control la 1 an
HTA stadiul I (ușoară)	140-159	90-99	evaluare la 2 luni
HTA stadiul II (moderată)	160-179	100-109	evaluare la 1 lună
HTA stadiul III (severă)	180-209	110-119	evaluare la 1 săptămână
HTA stadiul IV (f. severă)	≥ 210	> 120	terapie de urgență

Tabelul II: Clasificarea HTA după JNC VII

CLASIFICARE TA	TA sistolică	TA diastolică
NORMALĂ	< 120	și 80
PREHIPERTENSIUNE	120 – 139	sau 80 – 89
HTA stadiul 1	140 – 159	sau 90 – 99
HTA stadiul 2	≥160	sau ≥100

instituirii precoce a terapiei chiar la subiecți fără afecțiuni asociate, la care decelăm valori superioare limitelor de 130/85 mmHg (scade incidența accidentelor vasculare și a complicațiilor cardiovasculare).

Noțiunea de HTA accelerată sau malignă nu este specificată în această clasificare valorică, fiind considerată o entitate fiziopatologică, clinică și evolutivă aparte.

Clasificarea etiologică a HTA

HTA sistolo-diastolic

a. HTAE
b. HTA secundară:

- renoparenchimatoasă:
  - glomerulopatii primare sau secundare;
  - rinichi mic unilateral – pielonefrită cronică, uropatie de reflux, tuberculoză renală, nefrită radică, rinichi hipoplazic, hipoplazie segmentală (Ask-Upmark);
  - anomalii congenitale – agenezie unilaterală, rinichi ectopic, anomalii ureterale;
  - hidronefroză;
  - chisturi renale, boală polichistică renală;
  - traumatisme renale – hematoame intra- sau perirenale;
  - tumori renale – hemangiopericitom (reninom), tumoarea Wilms, carcinom renal;
  - litiază renală;
  - nefropatie diabetică;
  - insuficiență renală cronică;
  - rinichi transplantat.
- renovasculară:
  - stenoză arteriosclerotică a arterei renale;
  - displazie fibromusculară a arterei renale;
  - anevrism disecant al aortei sau al arterei renale;
  - arterita Takayashu;
  - coarctație de aortă;
  - tromboză sau embolie renală;
  - fistulă arteriovenoasă;
  - compresie externă a arterei renale – tumorală;
  - stenoză fibroasă postradică a arterei renale;
  - boala von Recklinghausen;
  - angiomatoză.
- coarctație de aortă, arterita Takayashu;
- endocrină: hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing, hiperplazie adrenală congenitală, feocromocitom, hipertiroidism, hiperparatiroidism, hipercalcemie, acromegalie, hiperinsulinism;
- de sarcină: toxemie gravidică;
- neurologică: stres, hipertensiune intracraniană, AVC, encefalite, sindrom Guillain-Barre;
- iatrogenă: contraceptive orale, glucocorticoizi, mineralocorticoizi, simpatomimetice, amfetamine, antidepresive triciclice, ciclosporină, eritropoietină;
- alcoolică;
- sleep apneea.

HTA sistolică

a. a vârstnicului – de elasticitate;
b. prin debit cardiac crescut: tireotoxicoză, fistule arteriovenoase, insuficiență aortică, boala Paget.

Incidența HTA la populația țărilor industrializate depășește procentul de 20%, în țările slab dezvoltate atingând doar 10% din totalul populației. Variații mari de incidență se înregistrează și în funcție de vârstă: în SUA frecvența HTA crește de la 4% la pacienții cu vârste de până la 30 de ani, până la 65% la pacienții cu vârsta de 80 de ani.

Frecvența coexistenței unei afecțiuni renale la hipertensivi este de 4%.

Incidența HTA la bolnavii renali este de 60% în rândul pacienților cu glomerulopatii și de 33% la bolnavii cu pielonefrită cronică; 75% dintre pacienții cu insuficiență renală cronică sunt hipertensivi.

Mecanismele implicării rinichiului în etiologia HTA

Rinichiul este implicat, de la început sau după mai mulți ani de evoluție, în toate tipurile de HTA. Nu există hipertensiune arterială persistentă fără afectare renală preexistentă, în majoritatea cazurilor determinată genetic (Guyton).

Prima conexiune între disfuncția renală și HTA a fost postulată de Bright în 1841. Coexistența frecventă a celor două entități patologice a stimulat enunțarea a numeroase teorii privind sensul relației cauzale între ele; de cele mai multe ori este dificil să stabilim afecțiunea cu rol de „primum movens" în patogenie. Multitudinea de factori care intervin în reglarea presiunii arteriale, precum și modificările complexe ale vascularizației renale ca

răspuns la schimbările presionale sunt dificil de secvențializat. Pornind de la cunoștințele clasice, unanim recunoscute, cercetările anilor 2000 – focalizând pe descoperirea mecanismelor biochimice intracelulare care determină predispoziție spre HTA – au adus completări importante în ceea ce privește geneza HTA.

Presiunea arterială reprezintă produsul a doi factori – debitul cardiac și rezistența periferică: TA = DC x RP. Valorile TA sunt influențate de modificările acestor factori.

Factori care influențează debitul cardiac

a. Sistemici: aportul de Na, aldosteronul, glucocorticoizii, PNA, hormonii tiroidieni.

b. Renali:
- natriureza de presiune – creșterea eliminărilor de sodiu ca reacție la HTA, până la normalizarea valorilor presionale, și la scăderea eliminărilor ca răspuns la hipo-TA;
- inervația adrenergică, sistemul renină-angiotensină;
- hormonii locali: prostaglandine, kalicreina, NO;
- presiunea interstițială.

Factori care influențează rezistența periferică:

- **Reglarea funcțională:**
  - neurogenă: stimuli acționând pe sistemul nervos simpatic central – stres, durere, traumatisme; tonusul simpatic renal; reflexe la nivelul baroreceptorilor;
  - hormonală: sistemul renină-angiotensină; aldosteronul; hormonii tiroidieni; catecolaminele; inhibitorii de Na/K ATP-aza;
  - paracrină: NO; prostaglandine: prostaciclină, PGI2/tromboxan; endotelină.
- **Reglarea structurală** (a țesutului vascular): hipertrofia mediei, distribuția calciului.

Rinichiul influențează, prin acțiune directă sau în mod indirect, efectul fiecăruia dintre acești factori de reglare a TA. Există teorii care situează rinichiul în centrul patogenezei oricărui tip de TA – defecte genetice la nivel renal, ca factor de inițiere a creșterii valorilor TA. Chiar dacă aceste teorii nu au putut fi demonstrate, este certă importanța mecanismelor prin care rinichiul intervine în geneza și în permanentizarea modificărilor hemodinamice și structurale din HTA.

Excreția de sodiu și apă

În condiții normale, în homeostazia sodiului și a apei la nivel renal intervin mai mulți factori:
- ingestia de sodiu – scăderea Na de schimb determină stimularea reabsorbției Na;
- presiunea de perfuzie renală – scăderea acesteia stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron;
- factori umorali – mineralocorticoid circulant în exces (în hiperaldosteronism primar) sau tumori secretante de renină;
- integritatea sistemului tubular al nefronului;
- factori neurogeni.

Modul în care retenția hidrosalină duce la creșterea TA este încă incomplet elucidat; există situații în care hipervolemia nu este urmată de creșterea debitului cardiac, iar ipoteza clasică a încărcării cu sodiu a pereților vasculari este și ea combătută.

Mecanisme implicate:
- creșterea volumului plasmatic circulant este recunoscut de receptorii specifici cerebrali din nucleii paraventriculari, care declanșează răspunsuri presoare;
- creșterea volumului extracelular cerebral determină comprimarea ventriculului 3 cerebral, ceea ce permite celulelor ependimale să se atingă și declanșează reacții presoare;
- implicarea sistemului nervos simpatic; În condițiile depleției sistemice de Na, din terminațiile nervoase simpatice se eliberează mai puțin Na la fiecare impuls, ceea ce duce la o stocare locală a Na pentru ca organismul să fie pregătit pentru eventualele situații de șoc (important mecanism adaptativ). Creșterea Na plasmatic determină mărirea cantității de neuritransmițător, eliberată per impuls la nivelul terminațiilor noradrenergice (scade depozitele locale de Na); această capacitate pare a fi exagerată la pacienții hipertensivi.

Importanța retenției hidrosaline în patogenia diferitelor tipuri de HTA este diferită. Guyton consideră că mecanismul fundamental pentru persistența HTA este alterarea mecanismului de excreție renală a sodiului; scăderea capacității natriuretice – genetic determinată – duce la creșterea volemiei și, secundar, a debitului cardiac.

Perturbarea excreției renale de sodiu este mecanismul principal care determină HTA la pacienții cu IRC și la cei anefrici – cazuri în care intervenția celorlalte mecanisme renale de reglare a TA nu este posibilă. În geneza HTAE, hipervolemia pare a nu avea rol esențial – în stadiile de instalare a HTA bolnavii sunt hipovolemici, cu valori scăzute ale Na de schimb și natriureză crescută (pentru a compensa creșterea rezistenței vasculare). Ingestia crescută de sodiu determină reacție HTA promptă, numai în cazul HTAE la vârstnici (reactivitate vasculară redusă prin arterioscleroză).

Sistemul renină-angiotensină

Factorii care stimulează secreția de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular sunt:
- scăderea presiunii de perfuzie renală – prin scăderea FPR sau vasoconstricția aferentă;
- scăderea concentrației de Na la nivelul maculei densa;

– receptorii beta-adrenergici renali.

Mecanismele prin care angiotensina II determină creşterea TA sunt multiple:

– creşterea tonusului vasomotor al vaselor de rezistenţă;
– creşterea tonusului simpatic;
– creşterea secreţiei de aldosteron, cu stimularea retenţiei de Na;
– stimularea reabsorbţiei de Na prin efect direct tubular – limitarea natriurezei de presiune;
– efecte nonhemodinamice: stimularea factorilor de creştere, cu favorizarea hipertrofiei vasculare şi a fibrozei glomerulare.

Sunt puţine situaţii în care secreţia crescută de renină este singurul mecanism patogenic al HTA: tumorile secretante de renină şi HTA, rezistenţa la dializă a uremicului. În majoritatea varietăţilor de HTA hiperreninemică intervin, în iniţierea sau în persistenţa HTA, şi alte mecanisme de reglare a presiunii arteriale. De asemenea, în unele cazuri, hiperreactivitatea vasculară la acţiunea angiotensinei II poate fi cauza unui răspuns presor inadecvat, chiar în absenţa unor concentraţii crescute de renină circulantă.

Secreţia de factori vasodilatatori

Rinichiul reacţionează la creşterile TA şi prin secreţia unor factori vasodilatatori: prosta-glandina E2, sistemul vasodepresor kalicreină-bradikinină, lipidele hipotensoare.

Lipide hipotensoare secretate de rinichi:

– medulipina – lipidul renomedular hipotensor neutru;
– lipidul medular hipotensor polar.

Acestea sunt secretate de către celulele interstiţiului medular sub formă inactivă – medulipina I – sunt activate sanguin în medulipina II şi au acţiune hipotensoare de tip central. Un caz recent de lipomedulinom (tumoarea secretantă de lipide medulare hipotensoare) a fost diagnosticat şi cercetat asociind niveluri crescute circulante de medulipină II cu hipotensiune, bradicardie şi sedare.

Angiotensina II are efecte inhibitoare asupra secreţiei celulelor interstiţiale medulare.

Sistemul nervos simpatic la nivel renal

Intervenţia sistemului nervos simpatic în reglarea renală a TA se face prin afectarea natriurezei de presiune. În condiţii de creştere a tonusului simpatic renal, constricţia arteriolei eferente, mediată nervos, inhibă creşterea eliminărilor de sodiu, ca răspuns la HTA.

Concluzii

Elementele esenţiale care stau la baza intervenţiei rinichiului în patogenia HTA sunt:

– alterarea natriurezei de presiune;
– vasoconstricţie renală excesivă.

Toate cercetările recente pledează pentru determinismul genetic al HTA, mediat prin intermediul modificărilor renale precodificate genetic: rinichiul programat pentru HTA va face HTA, indiferent şi deasupra altor sisteme de adaptare ale organismului. Dovezi în acest sens:

– transplantarea unui rinichi hipertensiv la un pacient normotensiv va fi urmată de dezvoltarea HTA la primitor.
– măsurarea rezistivităţii renale la pacienţi cu TA normală şi părinţi hipertensivi arată valori crescute faţă de normal.

Indiferent de mecanismul care predomină în geneza HTA, rinichiul intervine într-un anumit moment în desfăşurarea procesului patogenic. Relaţia dintre HTA şi rinichi este însă complexă, modificările datorate creşterii persistente a presiunii arteriale ajungând să afecteze chiar structuri renale, indemne la debutul bolii. De cele mai multe ori, pacientul se prezintă la medic în momentul în care cele două entităţi patologice coexistă (HTA şi afectarea renală), fiind extrem de dificil de determinat cu precizie relaţia de cauzalitate dintre acestea.

Etichetarea ca HTAE cu afectare renală secundară (nefroangioscleroză) sau HTA secundară renală este, în multe cazuri, discutabilă.

HTAE. NEFROANGIOSCLEROZA HIPERTENSIVĂ

HTAE este un sindrom multifactorial, determinat de cauze genetice şi dobândite care afectează mecanismele neuroumorale şi capacitatea de excreţie a sodiului; include următoarele modificări:

– creşterea TA;
– dislipidemie;
– rezistenţă la insulină şi/sau hiperinsulinemie;
– intoleranţă la glucide;
– obezitate;
– anomalii structurale la nivel de muşchi neted cardiac şi vascular (hipertrofie, hiperplazie, reglare vasculară anormală);
– membranopatie – disfuncţia transportului cationic.

Multitudinea factorilor şi modul divers în care ei se intercondiţionează în prezenţa hipertensiunii fac dificilă stabilirea unui mecanism clar determinat.

Nu a putut fi stabilită încă implicarea renală ca factor iniţiator al patogenezei. În definiţia clasică, HTAE = hipovolemie; la creşteri ale rezistenţei periferice, rinichiul sănătos reacţionează prompt prin creşterea eliminărilor de sodiu, conform relaţiei normale presiune arterială-natriureză. Certă este însă implicarea rinichiului în perma-

nentizarea HTAE: nu pot exista valori permanent crescute ale TA, dacă nu există și un grad de afectare renală – *o alterare a relației presiune arterială-natriureză*.

Hiperinsulinemia, prezentă la aproximativ 50% dintre pacienții hipertensivi, acționează indirect, prin dereglarea transportului cationic și favorizarea retenției de sodiu, precum și prin modificarea rezistenței vasculare (mecanism local – efectul insulinei asupra tunicii medii vasculare – și creșterea activității simpatice).

Inhibitorii Na/K–ATP-azei, tip oubaina-like, sunt activați pentru a contracara un defect de excreție renală de sodiu; aceștia determină vasoconstricție prelungită.

Membranopatia – anomalii în cinetica intercelulară a ionilor, acumulare de sodiu în celulele pereților arteriali, iar prin alterarea schimburilor cationice, o acumulare secundară de calciu citosolic, cu creșterea reactivității vaculare la stimuli presori (defect prezent la 35-50% dintre pacienții cu HTAE).

Hiperreactivitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este factorul principal în etiologia așa-numitei „HTA insensibilă la sare"; la acești bolnavi, eliminările de sodiu, ca reacție la creșterea presiunii arteriale, sunt mai pronunțate decât la normotensivi. Mecanismele de acțiune ale reninei sunt hemodinamice – prin vasoconstricție și stimularea secreției de aldosteron – și nonhemodinamice – angiotensina II este cunoscută ca factor mitogen, producând fibroza prin stimularea proliferării celulelor musculare netede și a secreției de factori de creștere.

Rolul modificărilor peretelui vascular este esențial în persistența HTAE. Creșterea presiunii arteriale determină hipersecreția sau activarea unor factori umorali: endotelina, factorul de creștere derivat din trombocite, factorul de creștere epidermic și cel fibroblastic, factorul de creștere insulin-like, serotonina și angiotensina II, TFG-beta, protooncogenele din miocite. Aceste substanțe stimulează sinteza proteică, ducând la hipertrofie, hiperplazie și remodelare vasculară, în special la nivelul tunicii medii a arteriolelor. Aorta și vasele mari suferă și procese de hipertrofie a celulelor musculaturii netede, endoreduplicare (sinteză ADN fără diviziune celulară) și angiogeneză (creșterea în dimensiuni și număr a *vasa vasorum*). Aceste transformări *structurale* determină modificări *funcționale*, ce au ca rezultat creșterea permanentă a rezistenței vasculare periferice:

- scăderea complianței vaselor;
- alterarea vasodilatației – endoteliul modificat își reduce producția de substanțe vasodilatatoare (EDRF/NO, prostacicline, adenozină), crescând secreția de vasocostrictoare (endotelină, EDCF, angiotensina II);
- creșterea reactivității celulelor musculare netede (prin reducerea capacității substanțelor vasodilatatoare de a-și exercita efectul/alterarea, capacității celulelor netede de a răspunde la acestea; crește răspunsul la substanțe vasoconstrictoare, datorită numărului crescut de receptori și mecanisme contractile).

Factori de risc în patogeneza HTAE

Vârsta – incidența crește cu vârsta; peste 50% dintre pacienții de peste 65 de ani sunt hipertensivi.

Rasa – populația de culoare este de două ori mai frecvent afectată, cu o pondere mult mai mare a formelor de HTA severă și o frecvență mai mare a complicațiilor cardiace și renale.

Ereditatea – posibilitatea de a dezvolta HTAE crește de 6 ori, dacă un părinte este hipertensiv. Indicii de rezistivitate renală sunt crescuți chiar și la normotensivi proveniți din părinți cu HTA.

Sexul – frecvența este scăzută la femeile până în menopauză (pierderi sanguine lunare) și crește la femeile de peste 60 de ani.

Factorii alimentari și de mediu – dieta bogată în sare, grăsimi, cofeină, alcool; stresul, fumatul, sedentarismul.

Hiperlipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, diateza urică.

Clinica HTAE

Îmbracă aspecte variate în funcție de stadiu, deosebirile începând încă de la modul de descoperire: la o determinare întâmplătoare, la investigarea cauzelor unor acuze polimorfe (cefalee, astenie, vertij, dispnee), cu ocazia unui epistaxis sau AVC. Conduita clinică în diagnosticarea unei HTAE este, în mare parte, standardizată. Trebuie determinate: cauza HTA, reversibilă sau nu; existența unor organe afectate; factorii de risc cardiovascular asociați.

Există un *tipar anamnestic*, care cuprinde:

- prima semnalare a unor valori crescute ale TA și limita maximă a acestora;
- antecedente heredocolaterale semnificative: HTA, AVC, diabet zaharat, hiperlipidemie, moarte subită;
- creșteri în greutate, fumat, efort excesiv;
- deprinderi alimentare: exces de sare, grăsimi, alcool;
- antecedente personale patologice: cardiovasculare, cerebrovasculare, renale, diabet zaharat, gută, hiperlipidemie;
- simptome care să sugereze HTA secundară;
- istoric terapeutic;
- medicamente cu posibil efect iatrogen (contraceptive, steroizi, AINS, simpatomimetice,

anorexice, antidepresive triciclice, MAO, ciclosporină, eritropoietină);
- rezultate ale terapiei antihipertensive și eventuale efecte adverse ale acesteia.

Examenul obiectiv trebuie să urmărească: starea de nutriție; examinarea carotidelor (sufluri), jugularelor (distensie), tiroidei (noduli); auscultația cordului (ritm, sufluri, semne de insuficiență); examinarea abdomenului (suflu de stenoză a arterei renale, rinichi palpabili, anevrism aortic); examinarea extremităților (puls, edeme); examen neurologic.

Toate aceste date clinice ne orientează asupra diagnosticului etiologic – HTAE sau HTA secundară – și ne îndrumă în prescrierea investigațiilor necesare pentru diagnosticul pozitiv și pentru stadializarea HTA.

Diagnostic pozitiv HTAE. Diagnostic diferențial

Diagnosticul HTAE este suspectat la bolnavii cu valori ale TA superioare normalului, în prezența unor trăsături considerate caracteristice pentru acest tip de HTA:
- vârsta cuprinsă între 30 și 55 de ani;
- valori ușoare sau moderate ale HTA;
- atingere organică discretă sau absentă;
- istoric familial de HTA.

Există, desigur, excepții de la acest tipar, diagnosticul pozitiv fiind întotdeauna unul de excludere (a altor cauze care pot genera HTA). Este obligatoriu diagnosticul diferențial cu HTA secundară, în prezența unor semne sugestive pentru un anumit tip de afecțiune:
- renal-parenchimatoasă – antecedente heredocolaterale renale, edeme, proteinurie, hematurie, retenție azotată;
- renovasculară – HTA severă, rezistentă la tratament, sufluri abdominale;
- corticosuprarenală – hipokalemie, alcaloză metabolică;
- medulosuprarenală – HTA paroxistică, transpirații profuze, tremor, rush.

Investigații obligatorii în HTAE

- glicemia;
- ionograma serică;
- ureea, creatinina;
- lipidemie, colesterol, trigliceride;
- sumar de urină;
- examenul de urină/24 ore – microalbuminurie sau proteinurie;
- examenul fundului de ochi;
- electrocardiograma;
- teste suplimentare pentru eventuale forme secundare de HTA ce pot intra în discuție (Tabelul III).

Tabelul III: Diagnostic clinic și de laborator al unor forme de HTA secundară

Etiologie	Clinic	Paraclinic
Renovasculară	Debut < 30 ani, > 55 ani Suflu abdominal HTA refractară HTA accelerată Debut brutal al HTA	Renograma postcaptopril ARP postcaptopril Angiografie renală
Renoparenchimatoasă	Istoric de boală renală Istoric de DZ Frecvent – fără nici un istoric sugestiv Ecografie, PBR	Proteinurie și/sau hematurie Sediment urinar activ Creșterea ureei și creatininei plasmatice
Aldosteronism primar	Adulți tineri cu hipokaliemie spontană Oboseală musculară, nicturie Constipație Retinopatie (sau alte semne minore de complicații CV)	Potasiul seric < 3,5 mEq/l Aldosteron urinar > 150 mg/zi Aldosteron plasmatic > 10 ng/dl ARP supresată TC abdominală sau RMI TA scade la spironolactonă
Feocromocitom	Palpitații, hT ortostatică Paroxisme HTA Tahicardie, cefalee severă Sindrom hipermetabolic HTA refractară Istoric familial	Metanefrine urinare > 60 mg/h Catecolamine urinare > 10 mg/h Catecolamine plasmatice > 2000 pg/ml Testul supresiei cu clonidină

Teste adiționale în HTAE

- ecocardiografia – mai fidelă, dar costisitoare;
- activitatea reninei plasmatice – pentru stabilirea conduitei terapeutice;
- homocisteina plasmatică – risc cardiovascular major, dacă este crescută; se vor administra acid folic și vitamine B_6, B_{12}.

Complicațiile stadiilor HTAE

Afectarea hipertensivă la nivelul organelor țintă – creier, cord, vase, rinichi – depinde de severitatea HTA, de durata evoluției, de prezența unor eventuale afecțiuni asociate și de intervenția terapeutică (Tabelul IV).

Tabelul IV: Expresii clinice și paraclinice ale complicațiilor HTAE

Cerebrovascular	Retinopatie – modificări ale fundului de ochi AIT sau AVC
Cardiovascular	HVS – EKG, radiologic BCI – clinic, EKG
Vase periferice	absența pulsului la nivelul uneia sau mai multor extremități +/- claudicație intermitentă; anevrisme
Rinichi	microalbuminurie proteinurie creatinină serică > 1,5 mg/dl

a. Complicații cerebrovasculare:

– encefalopatie hipertensivă;
– accidente ischemice tranzitorii;
– accidente vasculare cerebrale – hemoragii intracerebrale, infarcte cerebrale, infarcte lacunare;
– retinopatie:
  – gradul I – spasm vascular;
  – gradul II – îngustare arteriolară și încrucișare arteriovenoasă;
  – gradul III – hemoragii și exudate;
  – gradul IV – edem papilar.

b. Complicații cardiovasculare:

– hipertrofie de ventricul stâng;
– insuficiență cardiacă congestivă;
– boală coronariană ischemică, infarct miocardic;
– aritmii și moarte subită.

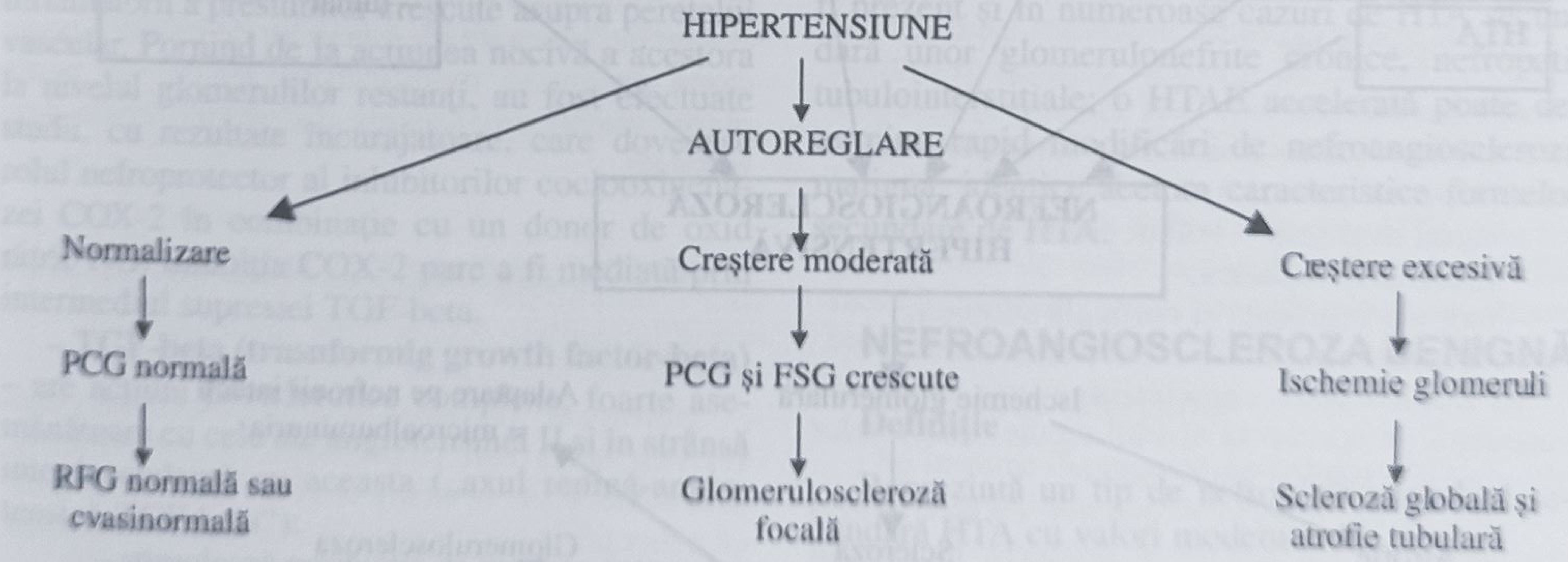
c. Complicații vasculare:

– arterioscleroză;
– arteriopatie hipertensivă benignă și malignă;
– anevrisme.

d. Complicații renale:

– nefroangioscleroză benignă;
– nefroangioscleroză malignă.

Ca urmare a scăderii mortalității prin AVC și coronaropatie, un procent important de hipertensivi ajung să evolueze cu IRC. Gradul afectării renale secundare creșterii persistente a TA este variabil, în funcție de mecanismele principale implicate în patogenia HTA (Schema I):



PCG = presiunea în capilarele glomerulare
FSG = flux sanguin capilar
RFG = rata filtrării glomerulare

Schema I
Autoreglarea renală ca răspuns la HTA

– la cei cu creștere HTA prin tonus simpatic crescut, rinichii sunt, în fazele inițiale, protejați de efectele hiperpresiunii prin vasoconstricția arteriolei aferente, produsă de simpatic;
– dacă în geneza HTA participă în principal disfuncția endotelială, factorii derivați din endoteliu produc inflamație, proliferare intimo-medială și restructurare vasculară; afectarea renală este precoce;
– creșterile moderate ale TA se transmit capilarelor glomerulare și determină, după mai mult timp, modificări de scleroză focală la nivelul acestora; creșterile excesive ale TA produc ischemie glomerulară și modificări de scleroză globală în timp scurt.

NEFROANGIOSCLEROZA

Definește modificările pe care HTA le produce asupra structurilor renale: inițial, asupra vascularizației prerenale, apoi la nivel glomerular și interstițial. Reprezintă una dintre cauzele principale de IRC (30% dintre bolnavii dializați în SUA 15% în Europa). Procesele implicate în efectele HTA asupra rinichiului sunt: ***perturbarea autoreglării fluxului plasmatic renal și a ratei filtrării glomerulare, cu producerea hipertensiunii capilarelor glomerulare, hipertrofia glomerulară și hiperproducția de citokine ale fibrogenezei.***

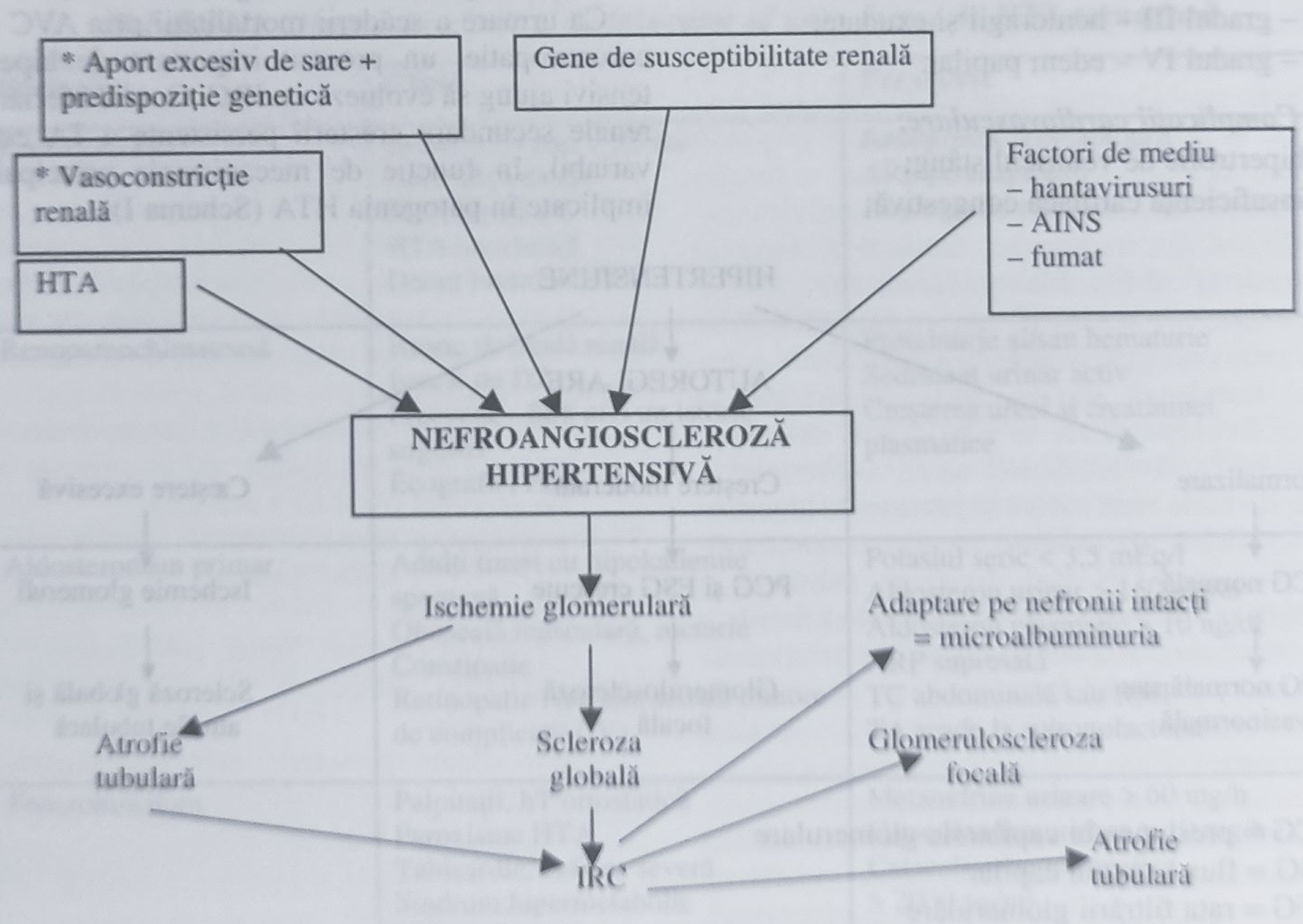
Mecanismele patogenice ale nefroangiosclerozei (Schema II):

a. Mecanisme hemodinamice vasculare

– Modificarea inițială = **spasmul arteriolelor aferente** (pentru a proteja glomerulii de presiunea sistemică mult crescută); evoluția sa prelungită determină edem parietal, hipertrofie musculară, depunere de proteine coagulate (hialinoză) și îngustarea lumenului, cu ischemizarea unor glomeruli și sclerozarea lor;
– pe nefronii restanți sau/și pe nefronii mai puțin protejați adaptativ prin spasm arteriolar apar hiperperfuzia glomerulară și creșterea presiunii de perfuzie glomerulară; se produce hipertrofie glomerulară, cu creșterea presiunii la nivelul peretelui capilar, care evoluează tot către scleroză;
– expansiunea volumului interstițial determină modificări precoce la nivelul microvasculaturii peritubulare; în conceptul actual, fibroza tubulointerstițială este considerată a precede alterările glomerulare;

b. Mecanisme genetice predispozante.

Contribuția terenului genetic la acțiunile hemodinamice și celulare ale persistenței HTA este covârșitoare, incomplet cunoscută și, din nefericire, încă ignorată în modul nostru de abordare a terapiei. Gradul de afetcare a vascularizației glomerulare la diferiți indivizi cu valori similare ale presiunii arteriale este diferit. Această particulari-



Schema II
Patogenia nefroangiosclerozei hipertensive

zare a sensibilității renale la efectul prelungit al hipertensiunii sistemice a fost studiată mult în ultimii ani, descoperindu-se o determinare genetică a fenomenului. Au fost identificate așa – numitele „gene de susceptibilitate renală" – RF-1 și RF-2 – care determină comportament diferit al indivizilor la aceleași valori ale TA. Ele sunt independente de genele care influențează valoarea presiunii arteriale și acționează prin mecanisme complet diferite de acestea. RF-1 și RF-2 nu sunt singurele gene care au fost dovedite a fi implicate în predispoziția genetică către afectare renală secundară HTA; studii din ultimii ani (Nicod J., Kidney International, 61, 2002) arată implicarea genotipului alfa-adducinei ca factor genetic predispozant pentru dezvoltarea rapidă a insuficienței renale la hipertensivi: sunt citate mutații ale genelor ADD (alfa-adducinei), AGT (angiotensinogenului) și ACE (enzimei de conversie a angiotensinei). Studiile genetice sunt la început de drum, convingerea unanimă fiind că acest domeniu are multe de arătat și că va oferi cheia terapiei optime a HTA.

c. Mecanisme celulare ale injuriei renale hipertensive.

La nivelul peretelui vascular, injuria reprezentată de presiunea permanent crescută a fluxului sanguin se traduce prin disfuncție endotelială și creșterea permeabilității pentru constituenții plasmatici. Acestea sunt mediate prin intermediul secreției crescute de mediatori umorali și biochimici:

– angiotensină II – cu acțiuni multiple hemodinamice, tubulare, stimularea factorilor de creștere și efecte pro-inflamatorii, interacțiuni cu alte sisteme umorale locale și circulante.

– produși ai ciclooxigenazei, radicali liberi de oxigen – apăruți în exces datorită acțiunii pro-inflamatorii a presiunilor crescute asupra peretelui vascular. Pornind de la acțiunea nocivă a acestora la nivelul glomerulilor restanți, au fost efectuate studii, cu rezultate încurajatoare, care dovedesc rolul nefroprotector al inhibitorilor coclooxigenazei COX-2 în combinație cu un donor de oxid nitric NO. Inhibiția COX-2 pare a fi mediată prin intermediul supresiei TGF-beta.

– TGF-beta (trasnformig growth factor-beta) – are acțiuni proesclerotice complexe, foarte asemănătoare cu cele ale angiotensinei II și în strânsă interdependență cu aceasta („axul renină-angiotensină-TGF-beta"):

– stimulează producția de matrice extracelulară la nivel renal, prin inducerea secreției de componente ale acesteia (colagen IV, fibronectină, laminină) și inhibarea degradării lor.

– este factor chemotactic pentru mononucleare și macrofage; stimulează diferențierea fibroblastelor;

– reduce activitatea activatorului de plasminogen, stimulează sinteza de beta-integrine;

– stimulează producția de endotelină.

– endotelina – fracțiunea ET-1; aceasta este un potențator al mitogenezei și fibrogenezei la nivel interstițial renal. Are, de asemenea, efect vasoconstrictor, producând astfel ischemie, care accentuează fibroza interstițială. Administrarea de blocanți ai receptorilor ET-a poate preveni fibroza interstițială – efect discutabil de reducere a ratei declinului funției renale.

– factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) – are acțiune similară cu TGF-beta, al cărui activator este. Acționează în strânsă legătură cu angiotensina II și efectele acesteia. Este factor stimulator al mitogenezei și fibrogenezei, favorizând apariția fibrozei segmentale și focale.

– proteinele ciclului celular – sunt stimulate de excesul de angiotensină II și TGF-beta- Hiperfiltrarea determină hipertrofie prin intermediul stimulării ciclin-dependent kinazelor (CDK). Inhibitorii CDK sunt cei care reglează ponderea proceselor de mitogeneză și apoptoză. Expresia acestor inhibitori poate face diferența între hiperplazie și hipertrofie: un organ care reacționează la secționarea unei porțiuni prin hiperplazie își poate menține funcția mai mult timp; un organ care se adaptează (maladaptează) prin hipertrofie are șanse mai mari de a evolua spre regresie funcțională.

Nefroangioscleroza este clasificată în benignă sau malignă, în funcție de modalitatea evoluției leziunilor secundare HTA, evoluție determinată în principal de severitatea HTA. Tipul de nefroangioscleroză benignă este mai frecvent întâlnit în HTAE, cu evoluție lentă și îndelungată, dar poate fi prezent și în numeroase cazuri de HTA secundară unor glomerulonefrite cronice, nefropatii tubulointerstițiale; o HTAE accelerată poate determina rapid modificări de nefroangioscleroză malignă, identice acelora caracteristice formelor secundare de HTA.

NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNĂ

Definiție

Reprezintă un tip de nefropatie vasculară secundară HTA cu valori moderate.

Cauza

Cea mai frecventă este HTAE ușoară/medie, ce evoluează de minimum 15 ani, dar poate fi întâlnită și în evoluția unor glomerulonefrite (glomerulonefrita cu IgA, glomerulonefrita segmentală și focală).

Clinic

Simptomatologie datorată HTA și complicațiilor sale organice:
- manifestări neuropsihice (cefalee, insomnie, astenie, palpitații, jenă precordială);
- semne cardiace (clangor aortic, suflu de insuficiență mitrală, galop diastolic).

Paraclinic

- semne EKG și ecocardiografice de HVS;
- examen FO de stadiul I–II, rar III;
- sumar de urină nemodificat sau nespecific: rare hematii și leucocite, cilindri granuloși sau/și hialini; proteinurie absentă sau redusă (< 1,5 g/24 ore), corelată cu gradul HTA și influențată de eficiența tratamentului antihipertensiv;
- natriureză crescută, independentă de încărcarea salină.

Explorări renale

- afectare precoce – scăderea clearance-ului PAH (ischemie tubulară);
- FSR redus; creșterea rezistenței arteriolei aferente conservă RFG mult timp în evoluția bolii;
- ecografie – în stadii avansate arată rinichi simetrici, dimensiuni reduse;
- arteriografie renală selectivă – artere cu calibru redus, uneori dispariția vaselor corticale.

Marker precoce al nefroangiosclerozei: **micro-albuminuria** – proteinurie cu valori între 30 și 150 mg/zi, apărută prin creșterea permeabilității endoteliale. Ea se corelează cu modificările histologice renale și are aceeași semnificație de „organicitate“ la un hipertensiv ca și AVC, HVS sau infarctul miocardic acut.

Morfopatologie

a) Macroscopic:
- stadii inițiale – rinichi cu volum ușor crescut (hiperemie locală);
- stadii avansate – volum redus, suprafață fin granulară, roșiatică;
- capsulă îngroșată și corticală subțiată;
- diferențiere dificilă cortico-medulară.

b) Microscopic: caracteristica este **hialinoza** vasculară, în special la nivelul mediei arteriolelor aferente și arterelor interlobulare.
- arteriolar: hipertrofia mediei, cu hiperplazia musculaturii netede și scăderea numărului de nuclei, îngroșarea MB; hialinoza subintimală cu acumulare de material PAS (+);
- glomerular: datorită ischemiei și depunerii de hialin, cu lărgirea spațiului mezangial, apare treptat depopularea celulară – glomerulii devin o masă compactă eozinofilică, PAS (+);
- tubular: îngroșarea MBT, atrofie tubulară, dilatații cu cilindri hialini;
- fibroza interstițiilor cu infiltrat limfoplasmocitar în jurul focarelor de fibroză și al glomerulilor.

c) IF: uneori depozite IgM, C1q, C3 la nivelul pereților arteriolari.

Diagnostic diferențial

- nefropatii parenchimatoase bilaterale (glomerulonefrite, nefropatii tubulointerstițiale);
- BPR;
- nefropatii unilaterale (HTARV, TBC renală, nefropatie obstructivă);
- HTA secundară.

Diagnosticul clinic are specificitate aproximativ 90%. Se indică biopsie renală în cazurile incerte: fără istoric îndelungat de HTA, fără valori maligne, la creatinină < 2,5 mg % și proteinurie > 1,5 g/24 ore.

Evoluție. Prognostic

Nefroscleroza benignă are evoluție îndelungată. Factorii genetici predispun la evoluția cu IRC a unor hipertensivi – (genele de susceptibilitate renală, mutațiile genelor alfa-adducinei, angiotensinogenului, enzimei de conversie).

Proteinuria apare la aproximativ 30% dintre bolnavi, corelată cu valorile HTA, iar evoluția către alterarea funcției renale este cvasiregulă la aceștia. Instalarea IRC se asociază cu accelerarea HTA, care amplifică leziunile renale și determină rapid IRC terminală.

Tratament

Este esențială menținerea valorilor normale ale TA. Medicația antihipertensivă corect și eficient administrată, în special utilizând agenți cu acțiune de „protecție renală“ – inhibitori ai enzimei de conversie, blocante ale canalelor de calciu – poate stopa progresia modificărilor renale; se poate obține uneori ameliorarea disfuncției renale deja instalate.

NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ

Definiție

Nefropatie vasculară secundară evoluției unei HTA cu valori mari, cu diastolica peste 130 mmHg, neuroretinopatie la examenul FO, deteriorare bruscă a funcției renale și pronostic rezervat, în absența tratamentului.

Diagnostic pozitiv

- istoric de HTA benignă brusc agravată sau HTA secundară, cu evoluție severă;
- acuze neurologice – encefalopatie hipertensivă – cefalee, vertij, confuzie, tulburări de

vedere, greață, vărsături, crize epileptiforme – convulsii, accidente ischemice tranzitorii;
- inapetență, pierdere ponderală;
- cardiovascular – semne clinice de insuficiență cardiacă; semne EKG și ECO de HVS.

Morfopatologie

a) Macroscopic:
- rinichi de dimensiuni reduse, simetrici; capsulă îngroșată, cu cicatrice pe suprafață;
- aspect palid, cu picheteuri hemoragice +/- modificările nefropatiei preexistente.

b) Microscopic: sunt două caracteristici care definesc nefroangioscleroza malignă și o deosebesc de cea benignă:

1. Necroza fibrinoidă a mediei arteriolelor interlobulare și aferente;

2. Modificarea **intimei** vasculare prin edem, urmat de îngroșare, cu înglobare de plasmă și celule sanguine, apoi proliferarea de celule miointimale degenerate și fibre de colagen; aceasta determină îngustarea extremă a lumenului vascular, până la dispariția sa. În stadiul de edem, modificările intimale sunt reversibile prin aplicarea unui tratament antihipertensiv eficient.

Alte modificări:
- microtromboze glomerulare, infiltrare cu PMN – arteriolită necrozantă – necroza fibrinoidă segmentală sau focală a glomerului; colapsul ischemic glomerular;
- proliferare cu apariția de semilune epiteliale;
- hiperplazia celulelor epiteliale juxtaglomerulare;
- atrofie tubulară; tubi dilatați cu cilindri eozinofilici;
- fibroză interstițială, cu zone de infiltrat inflamator cronic.

c) IF: depozite de Ig și C intimale.

Bioumoral

Sumar de urină:
- hematurie (uneori manifestare precoce), microscopică sau macroscopică;
- proteinurie variabilă (peste 2 g/24 ore), care se poate agrava brusc;
- leucociturie;
- cilindri granuloși sau hematici.

Sanguin:
- retenție azotată;
- VSH crescut;
- tulburări de coagulare și fibrinoliză – CID (trombopenie, PDF urinări, scăderea fibrinogenului +/- anemie hemolitică microangiopatică;
- semne de stimulare a SRA prin afectare; celule juxtaglomerulare – alcaloză hiperpotasemică prin hiperaldosteronism.

Arteriografie renală: alterarea vascularizației.

Patogenie specifică nefroangiosclerozei maligne

La mecanismele expuse ca fiind inițiatoarele procesului de nefroangioscleroză, în cazul HTA cu evoluție malignă, se adaugă:

- arteriolele prezintă, din loc în loc, arii de dilatație corespunzând porțiunilor de pierdere a autoreglării; din cauza efectelor persistente ale HTA pe aceste arii, endoteliul vascular lezat favorizează depunerea de fibrină intracelular și apoi intravascular, rezultatul final fiind tromboza. Ischemia determinată în acest mod duce la necroza țesuturilor – necroza fibrinoidă;
- anemia hemolitică microangiopatică apare la majoritatea bolnavilor cu HTA accelerată, dar nu este patognomonică (apare și în SHU/PTT, GNA, IRA, IRC, rejet acut, tratament cu ciclosporină, vasculită, carcinomatoză, eclampsie). Aceste afecțiuni au în comun hemoliza, cu fragmentarea eritrocitelor, CID – trombocitopenie, PDF+;
- această afectare vasculară severă, prin ischemie renală progresivă, duce la stimularea în exces, a secreției de renină și creșterea TA; se întregește astfel cercul vicios al patogeniei: inițial, renina determină HTA care alterează vasele, apoi vasele alterate produc ischemie renală și hiperreninemie. Leziunile de nefroangioscleroză malignă pot fi produse și în lipsa HTA, de către factori umorali care duc la alterarea severă a endoteliului vascular; în această situație nefroangioscleroza precede HTA malignă (inițierea cercului vicios se produce din sens invers).

Evoluție. Complicații. Prognostic

În absența terapiei anti-HTA eficiente – *exitus* în maximum 2 ani. Cauzele de deces: AVC, infarct miocardic, insuficiență renală, CID.

Controlul valorilor TA poate permite vindecarea rapidă a leziunilor de necroză fibrinoidă, dar nu produce nici o îmbunătățire la nivelul arteriolelor cu lumenul îngustat sau pierdut. Sub efectul unui tratament antihipertensiv susținut se obțin o reducere a valorilor de retenție azotată și stoparea progresiei IRC (pe baza hiperfiltrării la nivelul nefronilor, ale căror vase nu au fost afectate de ischemie). Aceste efecte spectaculoase pot fi sperate numai la bolnavii la care HTA este singura cauză de nefroangioscleroză malignă (fără factori umorali toxici pe endoteliu), în absența unei nefropatii preexistente.

Diagnostic diferențial

Se impune diagnosticul etiologic al HTA, pentru decelarea unor posibile forme tratabile de HTA secundară: stenoză de arteră renală, glomerulonefrite, feocromocitom, tumori secretante de renină.

Tratament

- profilactic – terapia precoce și eficientă a HTA;
- curativ – tratament antihipertensiv de urgență, cu reducerea rapidă a valorilor TA și monitorizarea lor strictă (Tabelul V).

Tabelul V: Recomandări terapeutice în HTA cu patologie asociată

	Diuretic	IEC	alfa-blocant	beta-blocant	Ca-blocant
Vârstnici	+++	+/-	+	+/-	+
BCI	+	+	+	+++	++
Icardiacă	+++	+++	+	++	-
AVC	+	+	+/-	+	+
Nefropatie:					
+ proteinurie	++	+++	+	+	++
- proteinurie	+++	+	+	+	+
Prostatism	+	+	+++	+	+
Dislipidemie	+	++	+++	+/-	+
Tahicardie				+++	+ (non-dihidropiridinic)

NEFROPATIA ISCHEMICĂ

Termenul de nefropatie ischemică a fost atribuit de Jacobson, în 1988, bolii ischemice renale care evoluează către insuficienţa renală cronică; denumiri sinonime: boală renală ateromatoasă, boală renovasculară arteriosclerotică. Această entitate a fost mult timp – iar în multe situaţii a continuat să fie – inclusă fie în diagnosticul de nefroangiocleroză hipertensivă, fie în cel de HTA renovasculară. Există mai multe argumente de ordin teoretic şi practic pentru separarea celor trei afecţiuni:

– distribuţie diferită pe vârste;
– mecanisme patogenice diferite;
– tratament diferit;
– mod de evoluţie şi rată de supravieţuire diferite.

Nefropatia ischemică nu implică prezenţa HTA, deşi cele două afecţiuni pot coexista. Elementul esenţial în nefropatia ischemică este arterioscleroza; afectarea arteriosclerotică asupra vaselor renale explică scăderea numărului de nefroni funcţionali activi cu până la 1% pe an, începând cu decada a 4-a de viaţă.

Diagnosticul diferenţial al nefropatiei ischemice:

a) cu nefroangioscleroză hipertensivă (tabelul VI)

Tabelul VI

Caracteristici	Nefroangioscleroză HTA	Nefropatia ischemică
Vârsta	40-60	> 60
Rasa predominantă	neagră	caucaziană
Cauza afectării	HTA	ATS
Leziune renală prin	perfuzie la hiperpresiune	hipoperfuzie
Manifestări clinice	evoluţie lentă spre IRC	IRA, IR rapid progresivă, evoluţie lentă spre IRC
Scop terapeutic	scăderea TA	eliminarea obstrucţiei arteriale
Supravieţuire în dializă	procent ridicat	procent scăzut

b) cu HTA renovasculară (tabelul VII)

Tabelul VII

Caracteristici	Nefropatia ischemică	HTA renovasculară
Tipul de pacienţi	vârstnici	tinere, bolnavi ~ 50 ani
Cauza bolii	ATS generalizată	stenoza displazică sau ATS focală
Mecanismul bolii	hipoperfuzie globală	hipoperfuzie unilateral
Clinica	IRA, IRC	HTA
Scopul revascularizării	restabilirea funcţiei renale	normalizarea TA
Teste diagnostice	Eco Doppler Renografia cu captopril RMN	fracţia reninei vena renală renografia cu captopril renină plasmatică după stimulare cu captopril

Particularități de tratament:

– medicația antihipertensivă poate accentua ischemia renală; o terapie antihipertensivă eficientă, în lipsa revascularizării arterei renale stenozate, accelerează evoluția spre IRC;
– hipolipemiantele și antiagregantele – fără efect dovedit; se află în studiu terapia cu antagoniști ai receptorilor glicoproteicei IIb/IIIa trombocitari;
– revascularizarea chirurgicală, indicată la: pacienți cu IRA prin tromboză renală și rinichi > 9,5 cm; pacienți cu IRC și rinichi > 9,5 cm, arteră renală intactă distal de stenoză (angiografie cu umplere retrogradă) și creatinină serică < 4 mg %.

HTA RENOPARENCHIMATOASĂ

Cauzele HTA renoparenchimatoase

1. Glomerulonefrite primare: acute și cronice – GNDA, IgA, GNM, GSFS.
2. Glomerulopatii secundare unor boli sistemice: LES, granulomatoza Wegener, PAN, purpura Henoch-Schonlein, sclerodermie.
3. Nefropatii interstițiale bacteriene – specifice (TBC) și nespecifice (PNC).
4. Nefropatie diabetică.
5. Boală polichistică renală.
6. Nefropatie analgetică.
7. Malformații și obstrucții de tract urinar, hidronefroză.
8. Nefropatii unilaterale: rinichi mic congenital unilateral, tumori maligne (epiteliom, hipernefrom, tumoarea Wilms), chist renal, anomalii congenitale (rinichi în potcoavă, agenezie, hipoplazie, aplazie, dublu ectazie).
9. Litiază renală.
10. Insuficiență renală cronică.
11. Nefrectomie bilaterală, dializații cronici.
12. Transplant renal.

Prevalența și severitatea HTA în bolile renale depind de tipul de afecțiune renală, sex, vârstă și conduită terapeutică.

- HTA este mai frecventă și mai severă la bărbați decât la femei.
- Progresia bolilor renale este mai rapidă la bărbați decât la femei.
- Prevalența HTA crește pe măsură ce IRC avansează.
- La orice nivel al funcției renale, HTA este mai frecventă la vârstnici decât la tineri.
- HTA este mai frecventă în glomerulonefrite decât în nefropatii interstițiale; totuși, în BPR și în nefropatia analgetică HTA apare frecvent.
- HTA din nefropatia diabetică tinde să fie mai severă decât în alte boli renale.
- Măsurarea TA la diferite intervale poate subestima impactul bolilor renale asupra reglării TA; măsurătorile diurne subestimează presiunea la care rinichiul este expus în 24 de ore, deoarece scăderea nocturnă normală a TA lipsește la renali.

Patogeneza HTA renoparenchimatoase

1. Expansiunea volemică – prin alterarea relației presiune arterială-natriureză și retenție hidrosalină – este mecanismul principal responsabil de valorile crescute ale TA la bolnavii cu GNDA, IRA oligurică și la majoritatea bolnavilor cu IRC (90%). În stadiile avansate ale IRC există o distribuție anormală a lichidului extracelular, cu creșterea Na de schimb și creșterea volumului sanguin.
2. Activarea excesivă a sistemelor presoare – datorată ischemiei renale – este principala cauză de HTA în GNC primitive, în glomerulopatiile secundare din LES, sclerodermie, PAN, în nefropatii interstițiale cronice, precum și în BPR și glomeruloscleroză diabetică.
3. Absența factorilor depresori renomedulari (medulipină, adrenomedulină, lipidul medular hipotensor polar) este implicată în geneza HTA renoprivă: distrucție severă de parenchim renal. Apare ca factor coexistent în boli cu afectare predominantă a medularei (BPR, PNC, uropatie obstructivă). La bolnavii cu necroză papilară acută, secundară nefropatiei analgetice prevalente, HTA este crescută chiar la valori normale ale creatininei serice, în concordanță cu valorile reduse ale factorilor renomedulari.
4. Scăderea sintezei sau a funcției EDRF/NO determină hiperreactivitate simpatică. În uremie, acumularea sanguină de dimetilarginină determină inhibarea NO-sintetazei, cu diminuarea sintezei de EDRF/NO din L-arginină. Hemodializa restabilește nivelurile normale de dimetilarginină, contribuind și astfel la normalizarea TA.

Diagnosticul HTA renoparenchimatoase

Istoric sugestiv pentru etiologia renală a HTA:

1. debut înainte de 30 sau după 50 de ani;
2. antecedente heredocolaterale de afectare renală;
3. istoric de boală renală;
4. istoric de diabet zaharat;

5. simptomatologie sugerând disfuncţie renală – ex. nicturie;
6. absenţa istoricului familial de HTA;
7. evoluţie rapidă a HTA.

Frecvent, istoricul pacientului este complet atipic. Prezenţa unora dintre caracteristicile de mai sus impune efectuarea de investigaţii nefrologice.

Examen fizic: poate arăta semne de afectare renală:

1. rinichi palpabili bilateral: în BPR, scleroza tuberoasă, boala Von Hippel-Lindau;
2. semne fizice de lupus eritematos sistemic;
3. surditate neurologică: în sindrom Alport;
4. lipodistrofie parţială: în GNF mezangiocapilară;
5. adenom sebaceu: în scleroza tuberoasă.

Investigaţii de laborator

1. Examenul sumar de urină:
   – proteinurie – marker important când este semnificativă (valori mici pot apărea în orice HTA); absentă, poate produce confuzii (apare numai la 40% dintre bolnavii cu PNC şi este episodică în glomerulopatia cu IgA);
   – microhematurie (şi în HTAE), morfologie eritrocitară, cilindri eritrocitari în GNA, acutizări GNC;
   – leucociturie, bacteriurie – în acutizări PNC.
2. Examenul sanguin:
   – creşterea creatininei serice sau alterare clearance de creatinină;
   – investigaţii serologice (FAN, Ac anti-AND dublucatenar, complement, Ac anticitoplasmă neutrofilă, imunelectroforeză).

Investigaţii imagistice

1. Ecografia renală Doppler: rinichi mic unic, BPR, litiază renală, anomalii congenitale, GNC, PNC;
2. UIV: indicaţie limitată – în PNC, BPR;
3. Nefrograma izotopică: evidenţiază obstrucţii ureterale parţiale;
4. Scintigrama: 99TC DMSA – diagnostic pozitiv pentru cicatricele din nefropatia de reflux la copii;
5. Puncţia biopsie renală: pentru diagnostic morfopatologic de GN;
6. Computertomografie: în unele cazuri de BPR, tumori renale.

Tratamentul antihipertensiv în boli renale

Asocierea HTA la o nefropatie preexistentă este un factor de predicţie extrem de sever. Pierderea funcţiei renale şi progresia către IRC sunt determinate atât de ischemie (secundară leziunilor vasculare: hialinoza vaselor preglomerulare şi scleroza arterelor interlobulare), cât şi de hiperperfuzie, amploarea unuia sau altuia dintre mecanisme variind de la un pacient la altul. Acest lucru este demonstrat de studii pe rinichi uremici, care evidenţiază faptul că arii de ischemie cu glomeruloscleroză globală sunt juxtapuse cu arii de nefroni reziduali hipertrofiaţi cu glomeruloscleroză segmentară.

Bolnavii renali cronici fac parte din grupul de risc major pentru apariţia bolii cardiovasculare în evoluţia HTA. Guidelines-urile DOQI şi JNC VII (2003) indică valori optime ale TA la bolnavul renal cronic de 130/80 mmHg pentru pacienţii non-proteinurici şi 125/75 mmHg la pacienţii cu proteinurie peste 1g/24 ore. Obţinerea şi menţinerea acestor valori sunt esenţiale la bolnavul renal, reducând progresia insuficienţei renale, indiferent de agentul antihipertensiv folosit. Este important însă a se evita hipotensiunea arterială, cât şi utilizarea de droguri nefrotoxice.

Măsurile terapeutice ale HTA trebuie să urmărească normalizarea TA, reducerea riscului de boală cardiovasculară şi încetinirea progresiei insuficienţei renale cronice. Tratamentul cuprinde măsuri igieno-dietetice şi terapie medicamentoasă.

Măsuri generale

– controlul greutăţii corporale;
– exerciţiu fizic dozat;
– renunţarea la fumat şi ingestie moderată de alcool;
– restricţie sodată – aproximativ 2,4 g/zi, necesară şi la pacienţii fără edeme; în pielonefrite cronice cu IRC incipientă şi HTA uşoară restricţia salină nu va fi atât de strictă, pentru a putea realiza forţarea diurezei şi încetinirea progresiei IR; ingestia Na^+ în nefropatiile interstiţiale va fi stabilită în funcţie de ionograma urinară;
– regim vegetarian – adjuvant pentru regimul hiposodat;
– regim alimentar hipolipidic în cazul unor valori crescute ale lipidelor serice – intervenţia cu droguri hipolipemiante în caz de necesitate. De precizat că, în cazul bolnavilor cu IRC, acizii fibrici (clofibrat) pot cauza slăbiciune musculară, fiind de preferat administrarea de colestiramină, colestipol, probucol sau lovastatin, simvastatin.

Tratament medicamentos

Iniţierea sa la momentul potrivit poate influenţa major evoluţia nefropatiei. Pentru aceasta este necesară o monitorizare eficientă a valorilor TA, uneori prin măsurarea ambulatorie 24 ore, cu depistarea oricăror creşteri peste valorile normale.

1. Diuretice

– tiazidice – de primă alegere în monoterapie la pacienţii fără edeme şi cu o creatinină plasmatică sub 2,5 mg % (bendrofluazidă – 2,5 mg/zi);

– de ansă – necesare când creatininemia depăşeşte 2,5 mg % (furosemid – 40-2.000 mg/zi, bumetanidă 1-50 mg/zi, piretanida 6-12 mg/zi).

În stadii avansate de IR se manifestă o rezistenţă la acţiunea diureticelor. Pentru obţinerea efectului diuretic în cazul edemelor refractare la hipertensivii renali sunt utile asocieri între cele două clase de diuretice, cu creşterea progresivă a dozelor (furosemid per os până la 400 mg/zi; furosemid i.v. până la 200 mg/zi; asocierea furosemid-metolazona).

– diuretice care economisesc potasiul – pot completa asocierea de diuretice de mai sus dacă există pericolul hipokaliemiei, chiar în condiţiile IR; se preferă amilorid (5-20 mg/zi) sau triamteren (50-200 mg/zi), cu monitorizarea K seric; contraindicate la diureză < 500 ml/zi.

! Excesul de diuretice produce hipovolemie, cu stimularea secreţiei de renină; efectul angiotensinei II – constricţia arteriolei eferente – determină creşterea presiunii osmotice în capilarele peritubulare, cu creşterea reabsorbţiei de sare şi apă (contracararea efectului diuretic), precum şi de uree (creşterea retenţiei azotate).

2. Inhibitorii enzimei de conversie: În ultimii ani, majoritatea studiilor (mai mult sau mai puţin ţintite) şi a Guidelines-urilor elaborate în urma lor îi recomandă a fi de primă alegere în HTA hiperreninemică; sunt preferate şi în alte tipuri de HTA, însoţite de „afectare renală, datorită efectelor renoprotectoare" (tabelul VIII):

Tabelul VIII: Mecanisme de acţiune ale IEC

• inhibarea formării de angiotensină II;
• inhibarea degradării bradikininei cu rol vasodilatator;
• stimularea sintezei de PGE2 vasodilatatoare şi diuretice;
• inhibarea eliberării de aldosteron;
• creşterea natriurezei – efect slab;
• la nivel central, scade tonusul simpatic, scade producţia de ADH;
• la nivel periferic, scade biosinteza NA, scade efectul postsinaptic al Ca;
• induc regresia HVS.

– reduc proteinuria prin scăderea presiunii de filtrare; de elecţie în nefropatia DZ;

– încetinesc procesul de glomeruloscleroză;

– inhibă hipertrofia glomerulară şi angiogeneza (angiotensina II creşte filtrarea glomerulară a albuminei şi produce proteinurie; în plus, stimulează proliferarea celulelor mezangiale).

Cu excepţia fosinoprilului din clasa IEC şi a candesartanului din clasa inhibitorilor receptorului pentru angiotensina, toate IEC se elimină renal şi necesită ajustarea dozelor în IR. În prescrierea IEC la renali trebuie avute în vedere următoarele efecte posibile:

a) IEC pot produce o scădere a RFG atunci când aceasta este menţinută adaptativ prin hipersecreţia de angiotensină II, cu constricţia arteriolei eferente; există deci un risc de creştere (reversibilă, dar importantă – până la 70%) a creatininei serice la administrarea IEC în următoarele condiţii:

– stenoza bilaterală de arteră renală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic;

– hipovolemie severă (de obicei prin supradozare de diuretic);

– insuficienţă cardiacă congestivă;

– afecţiuni renoparenchimatoase hiperreninemice, unde angiotensina II asigură hiperfiltrarea pe nefronii restanţi (BPR, sclerodermie, rejet acut renal tratat cu ciclosporina A).

b) IEC pot produce creşteri ale K seric prin efectul de hipoaldosteronism hiporeninemic, accentuat la pacienţi cu hiporeninemie datorată bolii de bază.

Din cauza acestor posibile efecte adverse, iniţierea terapiei cu IEC trebuie atent cântărită în ceea ce priveşte raportul risc – beneficii şi urmată de o monitorizare a nivelelor serice ale creatininei şi potasiului. Nu sunt droguri de primă intenţie în stenoza aterosclerotică de arteră renală şi în stenoza de arteră renală incomplet investigată (cunoaşterea stării exacte a rinichiului contralateral). Vor fi evitate la pacienţi cu IRC şi creatinină serică > 4 mg %. Literatura de specialitate recomandă, în urma studiilor recente, continuarea terapiei cu IEC dacă ridicarea nivelului de creatinină nu a depăşit 30% şi beneficiul este evident în ceea ce priveşte scăderea proteinuriei şi a valorilor TA. Decizia terapeutică trebuie să fie a nefrologului.

3. Antagoniştii receptorilor angiotensinei II

Administrarea pe scară largă a inhibitorilor de enzină de conversie în ultimii ani, a relevat atât importanţa efectelor benefice, cât şi limitele utilizării lor. La pacienţii la acre activitatea sistemului

renină-angiotensină este mult crescută, blocarea lui este incompletă prin administrarea de doze normale de IEC. Această blocare insuficientă se poate datora: hiperactivității marcate a sistemului renină-angiotensină; secreției pe căi non-ECA a angiotensinei II; secreției de cantități mari de ECA, depășind posibilitățile de inhibiție prin doze normale de IEC.

Aceste insuficiențe pot fi eliminate în mare parte prin înlocuirea sau asocierea IEC cu antagoniștii receptorilor angiotensinei II.

Efectele angiotensinei II se produc prin intermediul stimulării a două tipuri diferite de receptori. În producerea injuriei renale este implicat receptorul AT-1, cu efecte nefavorabile multiple în condițiile suprastimulării.

EFECTELE STIMULĂRII RECEPTORULUI AT-1
- creșterea presiunii arteriale
- vasoconstricție a arteriolelor aferentă și eferentă
- contracția celulelor mezangiale
- stimularea schimbului Na/H
- creșterea reabsorbției – la nivel proximal și distal
- inhibarea secreției de renină
- stimularea eliberării de aldosteron
- activarea de citokine și factori de creștere
- stimularea producției de endotelină, tromboxan, radicali liberi de oxigen.

Navar et al., Kydney International, 57, Apr. 2000

Intervenția terapeutică asupra receptorului AT-1 blochează țintit aceste efecte nedorite ale angiotensinei II, iar combinarea celor două medicații acționează sinergic.

Efectele adverse și precauțiile necesare în cazul prescrierii blocanților AT-1 sunt cvasiidentice cu cele ale IEC.

4. Blocanții canalelor de Ca

Este dovedit efectul renoprotector al blocanților canalelor de Ca, cu condiția normalizării TA. Când TA nu este normalizată, efectul lor este de vasodilatație pe vasele preglomerulare; pe termen scurt au efect antiischemic, dar prelungirea hiperperfuziei cu creșterea presiunii glomerulare favorizează glomeruloscleroza. Recent, au fost demonstrate proprietăți citoprotectoare la nivelul celulelor tubulare, ceea ce le recomandă ca droguri de elecție în IRA nefrotoxică. Progresia IRC în boli renoparenchimatoase pare a fi încetinită dacă se utilizează ca agent anti-HTA un blocant al canalelor de Ca.

Inactivată hepatic în proporție de 95%, nifedipina nu se acumulează în IR și nu este nici dializabilă – nu necesită ajustarea dozelor. Efectul de stimulare a diurezei nocturne nu este considerat o reacție adversă importantă, cum nu este nici tendința la a favoriza edeme prin mecanisme locale pe vascularizația periferică. Limitele terapiei cu Ca-blocante sunt date de existența altor tipuri de canale de Ca, insensibile la acțiunea blocantelor cunoscute până în prezent.

Concluzie: angiotensina II în exces joacă un rol important în injuria hipertensivă glomerulară. Inhibiția exercitată de IEC și Ca-blocante asupra angiotensinei II și efectele lor renoprotectoare recomandă asocierea lor ca fiind deosebit de benefică: efect hipotensor eficient, scăderea proteinuriei, încetinirea progresiei IRC.

5. Alte clase de antihipertensive utilizate la pacienții renali:

a) Beta-blocantele. Au efect de scădere a secreției de renină, atât cele cardioselective, cât și cele neselective. Sunt indicate ca primă terapie, de preferat în asociere cu diuretic. Beta-blocantele cu solubilitate lipidică mică (atenolol) se acumulează în stadiul decompensat al IRC și necesită ajustarea dozelor; sunt dializabile. Cele cu solubilitate lipidică bună (propranololul) se metabolizează hepatic și nu necesită reduceri semnificative ale dozelor; nu se elimină prin dializă.

b) Alfa-blocantele – indoramin, terazosin, dexazosin. Prezintă avantajul major de a îmbunătăți profilul lipidic: scad colesterolul, trigliceridele și fracțiunea LDL. Au efect dovedit de reducere a riscului bolii coronariene ischemice, fiind de recomandat la pacienții cu IR și arterioscleroză (atenție la hipotensiunea ortostatică).

c) Alfa-2-agoniste centrale. Metildopa injectabilă este utilizată în urgențe hipertensive postoperatorii. Clonidina este de recomandat în asocieri la HTA cu valori mari; atenție la HTA de rebound.

Concluzii și considerații clinice pentru terapia HTA la renali

Terapia HTA la bolnavii renali cronici înseamnă: 1. Terapia bolii de fond (ex. cortizon în nefropatia lupică); 2. Terapia hiperreninemiei; 3. Terapia hipervolemiei.

Am putea concluziona că două sunt antihipertensivele majore de utilizat: diureticele și IEC. Dar, ambele clase prezintă inconveniente majore:

1. IEC scad eficient TA, dar scad concomitent filtrarea glomerulară. Scăderea filtrării glomerulare înseamnă scăderea diurezei, cu retenție hidrosalină secundară. Astfel, avem de ales între păstrarea unei HTA care are aspect compensator, dar care sclerozează rapid vasele (ceea ce înseamnă a nu folosi IEC) și hiperfiltrarea osmotică prin uremia crescută și hipervolemie (în cazul folosirii IEC). Majoritatea autorilor recomandă folosirea IEC până la creatininemie de 6mg%, acceptând, în același timp, și creșterea retenției azotate secundară administrării lor. Este un mod de a gândi terapia HTA similar regimurilor alimentare drastice folosite în anii '60 pentru încetinirea progresiei retenției azotate. Acele regimuri alimentare produceau după 1-2 ani degradare biologică ireversibilă; similar, recomandând IEC în IRC înseamnă să accelerăm hiperfiltrarea – ca și cum bolnavului i s-ar recomanda un regim alimentar hiperproteic. IEC rămân o soluție pentru hipertensiunile rebele la care s-a diagnosticat sau s-a suspectat ca mecanism patogenic esențial hiperreninemia, precum și în cazul nefropatiilor care asociază proteinurii importante.

2. Folosirea diureticelor poate produce hipovolemie și diselectrolitemii, responsabile de acutizări ale IRC. Pe măsură ce numărul de nefroni funcționali activi scade, se constată o rezistență la terapia cu diuretice.

3. Nefrectomia unilaterală.

Este o măsură de terapie antihipertensivă la care se poate recurge în lipsa răspunsului la agenții farmacologici. Este indicată numai atunci când investigațiile precizează cauza strict unilaterală a HTA renoparenchimatoase, creatinina serică are valori normale și rinichiul suferind contribuie cu mai puțin de 10% la rata filtrării glomerulare. Se poate efectua embolizare renală (nefrectomie nonchirurgicală), nefrectomie parțială sau nefrectomie clasică unilaterală.

HTA RENOVASCULARĂ

Definiție

HTARV este hipertensiunea care se corectează după destenozarea arterei (arterelor) renale.

Particularități

1. Cea mai curabilă cauză de HTA, indiferent de vârstă;
2. Una dintre puținele cauze potențial reversibile de IRC;
3. Tratamentul chirurgical este esențial; tratamentul medical nu împiedică evoluția spre stenozare completă a arterei; întârzierea intervenției chirurgicale permite evoluția spre HTA autonomă, situație în care destenozarea nu mai are efect;
4. Diagnosticul pozitiv și diferențial este deosebit de important – descoperirea unei stenoze de arteră renală la un hipertensiv nu implică întotdeauna relație de cauzalitate.

Etiologie. Incidență

Incidența HTARV este de 5% din totalul bolnavilor hipertensivi. Este determinată de:

1. Stenoza ateromatoasă a arterei renale – 75% din HTARV. Este frecventă la bărbați în vârstă de peste 50 de ani, fumători. Leziunile ateromatoase sunt situate în prima treime a arterei, uneori chiar în ostiumul arterei renale (diferențierea între plăcile proximale și cele ostiale este importanța pentru efectuarea angioplastiei). Evoluția – în absența intervenției chirurgicale – este progresivă, către obstrucție completă.
2. Displazia fibromusculară a arterei renale – 15% din HTARV. Afectează în majoritate femei tinere. Etipatogenia este necunoscută; frecvența crescută a nefroptozei la acești bolnavi nu a putut fi corelată patogenic iar hiperestrogenismul, ca stimulator al producției de colagen, este încă studiat. Leziunea este situată premedial sau intimal. Angiografic, zonele de îngroșare a peretelui sunt alternante cu zonele anevrismale, ceea ce determină un aspect de „șirag de mărgele". Nu produce ischemie completă.
3. Arterite – boala Takayashu, vasculite.
4. Embolii și tromboze ale vaselor renale, ce pot fi produse de: traumatisme abdominale, postangiografie, angioplastie (embolie colesterolică prin migrarea de fragmente de plăci calcare), fibrilație atrială.
5. Boli ale peretelui arterial – anevrisme disecante ale aortei sau arterelor renale, fibroză arterială postiradiere.
6. Compresia extrinsecă a arterei renale – tumori, chisturi, neurofibromatoză.
7. Stenoza arterei rinichiului transplantat.

Patogenie

Obstrucția arterei renale determină hipoperfuzia rinichiului și stimulează în exces secreția de renină în celulele mioepiteliale ale arteriolei aferente. Renina catalizează transformarea angiotensinogenului în angiotensina I, trecută în angiotensina II sub acțiunea ECA (enzima de conversie

a angiotensinei). Angiotensina II determină creșterea TA prin două mecanisme: vasoconstricție și retenție hidrosalină. HTARV este rezultatul acestor două acțiuni: hiperreninemia este răspunzătoare de creșterea **imediată** a HTA, iar **persistența** HTA este dată de retenția hidrosalină și de leziunile de nefroangioscleroză pe rinichiul contralateral.

În funcție de gradul stenozei și de starea rinichiului contralateral (absent, cu stenoză de arteră renală sau indemn), se înregistrează particularități bioumorale și evolutive:

- dacă rinichiul contralateral este normoperfuzat, la nivelul său va funcționa natriureza de presiune, care va contracara retenția hidrosalină și va stimula mai mult hipersecreția de renină din rinichiul stenozat;
- dacă stenoza este bilaterală sau pe rinichi unic, HTARV devine rapid volum-dependentă; episoade de edem pulmonar acut la pacienți hipertensivi cu retenție azotată și VS puțin hipertrofiat sugerează diagnosticul de scleroză bilaterală.

În evoluție, reninemia revine la normal sau rămâne puțin crescută, având „efect presor lent"; mecanismele care contribuie, alături de retenția hidrosalină, la persistența HTARV sunt: creșterea tonusului simpatic, vasopresina, tromboxanul. Participarea vasodilatatoarelor (FNA, substanță vasodepresoare medulară, PG) este insuficient studiată – poate interveni în reglarea presiunilor, care să explice absența HTA la unii pacienți cu stenoză importantă a arterei renale.

Caracteristici clinice

Evoluția este de HTA cu instalare brutală și valori mari, refractare la tratament.

Mai multe semne și simptome sugerează HTARV, dar nici unul dintre acestea nu este specific:

a) Vârsta de instalare a HTA < 30 sau > 50 ani.

La tineri, mai ales la femei, în special fără antecedente familiale de HTA, cauza comună este displazia fibromusculară. La vârstnici, cauza frecventă este ateromatoza arterelor renale.

b) Semne de arterioscleroză sistemică.

Bolnavii cu sindroame de ischemie periferică cronică arteriosclerotică sau cu boală coronariană ischemică au o incidență de peste 50% a stenozelor arterelor renale; stenoza existentă poate evolua sau nu cu HTA. Fumatul crește riscul stenozei de arteră renală.

c) Sufluri abdominale.

Sunt decelabile la 50% dintre bolnavii cu HTARV, dar se ascultă și la bolnavii cu HTAE și arterioscleroză (pot fi produse și de stenoza altor artere abdominale).

d) Evoluție severă.

HTA este accelerată sau malignă (diastolică > 120 mmHg), rezistentă la tratamentul cu asociere de antihipertensive. Edemul pulmonar acut este frecvent la bolnavii cu stenoză bilaterală a arterelor renale, mai ales după instalarea IRC.

e) Alterarea funcției renale.

Creșterea valorilor de uree și creatinină, mai ales sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie.

f) Rinichi mic unilateral.

O diferență > 1,5 cm între dimensiunile celor doi rinichi sugerează stenoza arterei renale.

Paraclinic

- Retenția azotată patologică poate apărea în evoluția HTA și sugerează stenoză bilaterală ateromatoasă, dar nu o diferențiază de o boală renală parenchimatoasă.
- Alcaloza hipokaliemică – rară – este extrem de sugestivă pentru stenoza de arteră renală, fiind secundară hiperaldosteronismului.
- Proteinuria de 100-150 mg/24 ore este prezentă la toți bolnavii cu stenoză de arteră renală; valorile de peste 500 mg/24 ore sunt sugestive pentru stenoza completă; proteinuria dispare după angioplastie sau intervenție chirurgicală.

Diagnostic

Există investigații cu valoare de teste screening (activitatea reninei plasmatice, urografia, scintigrafia, determinările de renină din venele renale, testul la captopril, ecografia Doppler) și altele cu specificitate înaltă, dar și cu preț ridicat și accesibilitate redusă (angiografia computerizată și arteriografia renală selectivă).

1. Dozarea reninei oferă date discutabile, deoarece valorile normale au o dispersie prea mare. Valori normale sunt, la adulții în ortostatism și cu aport normosodat, 0,4-4,5 ng/ml/h, iar în clinostatism 1,5-1,6 ng/ml/h.

2. ARP – măsurată dimineața, în clinostatism, este crescută la 75% dintre bolnavii cu stenoză de arteră renală; are valoare predictivă redusă, deoarece poate fi crescută și în HTAE forma severă.

3. Testul la captopril – dozarea ARP postcaptopril; sensibilitate, specificitate > 95%.

Angiotensina II produce vasoconstricție predominant pe arteriola eferentă, menținând FRG în condițiile unui flux plasmatic renal redus. Captoprilul contracarează acest efect, scăzând RFG.

Modul de efectuare:

- regim alimentar normosodat timp de două săptămâni înainte de test; în această perioadă nu se vor administra diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie;
- în dimineața efectuării testului nu se administrează nici un antihipertensiv;
- se vor face mai multe determinări ale presiunii arteriale;
- se determină reninemia, după care se administrează 50 mg captopril;
- după 60 de minute se determină din nou reninemia.

Criterii pentru test pozitiv:

- reninemie > 12 ng/ml/h (sau dacă crește cu mai mult de 10 ng/ml/h față de nivelul inițial);
- reninemie crescută cu > 150% față de valoarea inițială.

Aceste criterii trebuie îndeplinite simultan.

Observație cu valoare orientativă: după administrarea de captopril, TA scade cu > 18 mmHg în HTARV și cu < 7 mmHg în HTAE.

Criterii de excludere de la test: insuficiență cardiacă, sindroame hidropigene, HTA rezistentă la tratament, creatininemie > 2,5 mg/dl.

4. Renografia postcaptopril: test mai fidel decât ARP postcaptopril.

Administrarea captoprilului scade captarea radiofarmaceuticului (Tc99m mercaptoglicină MAG3) de către rinichiul ischemic (IEC inhibă mecanismul de menținere a RFG prin acțiunea angiotensinei pe eferentă); administrarea prealabilă de furosemid crește sensibilitatea testului. Sensibilitatea și specificitatea testului sunt de 90-95%. Există două modalități de diagnostic:

- compararea separată a scintigramelor celor 2 rinichi după administrarea de captopril;
- compararea efectelor captoprilului asupra fiecărui rinichi, pe scintigrame efectuate înainte și după administrarea acestuia.

Captarea maximă se face la 1,5-2,5 minute după injectarea radiofarmaceuticului; asimetria este considerată caracteristică, dacă există un raport al captării 60%/40%.

Vârful captării este un alt indicator, el fiind întârziat pe partea stenozată; acest vârf de captare rămâne în platou 15-20 de minute pe partea stenozată.

5. Determinările din vena renală

În stenoza unilaterală apare hiperreninemie pe partea afectată și hiporeninemie pe rinichiul controlateral; asimetria este mai evidentă în cazul obstrucției complete a arterei renale. Raportul dintre reninemia în rinichiul ischemic și reninemia în rinichiul controlateral în HTARV este > 2/1: fluxul venos al rinichiului ischemic este scăzut; celuilalt rinichi îi este inhibată secreția de renină.

Hiperreninemia unilaterală este semn pentru HTARV curabilă.

6. Scintigrafia renală

Sensibilitatea și specificitatea metodei sunt asemănătoare cu ale urografiei; poate fi folosită ca test-screening.

7. Urografia excretorie

Sensibilitatea metodei este de 75%; specificitatea, 85%. În stenoza de arteră renală scade RFG, cu reabsorbție tubulară crescută. Aceasta duce la:

- întârzierea apariției substanței de contrast;
- hiperconcentrare tardivă.

Modificările „caracteristice" HTARV (imaginea „trop belle", asimetria dimensiunilor rinichilor etc.) au fost descrise în mai multe monografii interesante pentru literatura medicală a anilor '70 -'80. Urografia nu diferențiază o stenoză bilaterală de o boală parenchimatoasă și nu evidențiază stenozele ramurilor arterelor renale; iradierea bolnavului este excesivă. Nu este un test de rutină pentru HTARV decât acolo unde nu se pot face testele menționate anterior.

8. Renografia după efort

Folosește I131 pentru scintigramă renală înainte și după efort.

În HTARV reversibilă postchirurgical sau postangioplastie, răspunsul după efort este același ca la subiecții normali, adică transportul radiofarmaceuticului este întârziat datorită vasoconstricției renale neurogene din timpul efortului. Pacienții care au deja leziuni parenchimatoase secundare HTA (ei nu beneficiază de angioplastie) au o întârziere mult mai pronunțată.

9. Ecografia Doppler

Investighează și înregistrează circulația arterială renală și velocitatea profilelor din arterele renale; fluxul este accelerat imediat poststenotic sau absent. Tehnica nu detectează stenozele ramurilor arterelor renale, iar vizualizarea arterelor renale se face cu dificultate la obezi, în caz de meteorism abdominal sau după intervenții chirurgicale recente. Este foarte utilă pentru detectarea eventualei stenoze de arteră renală în transplantul renal.

10. Angiografia digitală computerizată

Este o tehnică neinvazivă, costisitoare, cu mare sensibilitate și specificitate; nu este un test de rutină, dar, efectuat la bolnavi cu înaltă suspiciune, pune diagnosticul pozitiv înaintea intervenției chirurgicale.

11. Arteriografia renală selectivă

HTA apare la o stenoză > 75% din calibrul arterei renale; nu există o corelaţie între gradul stenozei şi severitatea HTA. Gradul stenozei poate fi exagerat prin spasmul produs de cateter sau/şi injectarea substanţei de contrast. Pentru spasmul local este utilă nifedipina.

Arteriografia renală selectivă este metoda principală de diagnosticare a HTARV, oferind detalii extrem de utile şi asupra tehnicii chirurgicale indicate.

Tratament

Cel medical – este recomandat, de excepţie, doar celor cu contraindicaţie pentru procedeele de revascularizare. În cazul pacienţilor vârstnici, cu patologie asociată importantă, alegerea între intervenţie invazivă şi tratament medicamentos trebuie cântărită cu seriozitate.

Particularităţi de tratament: IEC şi blocanţii receptorilor angiotensinei (losartan) scad valorile TA, dar cupează efectul de menţinere a RFG pe care îl are angiotensina II pe un rinichi ischemic: pot creşte valorile retenţiei azotate şi accentuează distrucţia glomerulară în rinichiul hiperperfuzat. De asemenea, trebuie ştiut faptul că în HTARV nu există o scădere nocturnă a valorilor TA. Se vor administra antihipertensive cu acţiune prelungită; sunt preferate blocantele canalelor de calciu.

Procedee invazive

1. Angioplastia renală transluminală percutană

Este tehnica preferată în majoritatea cazurilor, oferind mai multe avantaje: spitalizare şi cost reduse, risc redus de complicaţii. Procedeul clasic a fost îmbunătăţit prin introducerea în practică a „stent"-urilor, care diminuează riscul obstrucţiei imediate postintervenţie, dar nu reduce frecvenţa restenozărilor tardive (prezenţa materialului străin intraarterial stimulează proliferarea neointimală).

Rezultate:
- în displazia fibromusculară: 60% – vindecare; 35% – ameliorare; restenozarea la 5 ani este excepţională;
- în stenoza arteriosclerotică de arteră renală: 22% – vindecare; 57% – ameliorare; restenozare – 20% (35%, dacă leziunea a fost ostială).

Complicaţiile angioplastiei: hematom, embolie de colesterol, disecţia sau ocluzia arterei renale.

2. Reconstrucţia chirurgicală

Indicaţiile intervenţiei chirurgicale în ocluzia completă a arterei renale:
- apare nefrogramă şi există circulaţie colaterală la angiografie;
- diametrul longitudinal al rinichiului este peste 9 cm;
- există lateralizarea secreţiei de renină;
- nefroni viabili la PBR;
- urină prezentă la examenul prin cateterizare bilaterală.

Intervenţia chirurgicală oferă rezultate mult mai slabe în stenoza arteriosclerotică de arteră renală, cauzele fiind:
- coexistenţa leziunilor arteriosclerotice cu risc vital şi în alte organe;
- posibile embolii cu colesterol intraoperator;
- este posibil ca HTA să nu fie datorată stenozării arteriosclerotice a arterei renale.

Ischemia renală în cursul intervenţiei nu trebuie să depăşească 30-40 de minute.

Dacă intervenţia este reuşită, normalizarea valorilor TA se produce la 4-6 ore după operaţie; rinichiul creşte în dimensiuni; valorile creatininemiei scad cu > 20%. Statistica arată: 50% vindecare, 30% ameliorarea HTA şi o mortalitate de 5% postoperator. Rezultatele sunt mult mai bune la cei cu displazie fibromusculară: până la 80-90% vindecare a HTA.

Tehnici de reconstrucţie chirurgicală:

a) Endarterectomia este folosită doar la bolnavii la care predomină leziunile ostiale sau când calea de abord este aortică; este frecvent combinată cu angioplastia.

b) Revascularizarea cu bypass aortorenal din vena safenă, arteră hipogastrică sau material sintetic (Dacron) este cea mai frecventă intervenţie la cei cu leziuni distale.

c) Alte procedee: reinserţia arterei renale, bypass extraanatomic (splenorenal, hepatorenal).

Complicaţii:
- embolie sau tromboză acută a arterei renale;
- ocluzie acută a arterei renale;
- ocluzie cronică a arterei renale.

3. Nefrectomia

Nefrectomia a fost primul tip de intervenţie chirurgicală folosit în stenoza arterei renale. Astăzi este recomandată în următoarele 3 situaţii:
- funcţie renală redusă sau absentă (rinichi atrofic);
- după ocluzia unei încercări de revascularizare;
- leziuni ale arterei renale necorectabile prin revascularizare.

Stenozările variantelor arterelor renale pot beneficia de nefrectomie parţială.

BREVIAR DE TERAPIE ANTIHIPERTENSIVĂ

Proprietățile farmacologice ale agenților antihipertensivi

Medicamente	Doza	Doză/zi	Mecanisme de acțiune	Observații
DIURETICE				
Tiazidice				
Bendroflumetiazid	2,5-5	1	Scăderea sodiului total și a volumului extracelular. Scade răspunsul vascular la agoniștii vasoconstrictori. Inițial, scade DC. Cronic, DC rămâne nemodificat și scade SVR.	Sunt mai eficace decât diureticele de ansă dacă creatininemia este < 2,5 mg/dl sau Clor < 30 ml/min
Benztiazid	12,5-50	1		
Clorotiazidă	125-500	2		
Clortalidonă	12,5-25	1		
Ciclotiazidă	1-2	1		
Hidroclorotiazidă	12,5-50	1		
Hidroflumetiazidă	12,5-50	1		
Indapamidă	2,5-5	1		
Meticlotiazidă	2,5-5	1		
Metolazonă	0,5-5	1		
Politiazidă	1-4	1		
Quinetazonă	25-100	1		
Triclormetiazidă	1-4	1		
Diuretice de ansă				
Furosemid	20-320	2	Vezi tiazide	Sunt eficiente și la pacienții cu IR sau insuficiență cardiacă congestivă.
Bumetanid	0,5-5	2		
Acid etacrinic	25-100	2		
Torasemid	5-20	1		
Economisitoare de potasiu				
Amilorid	5-10	1-2	Crește reabsorbția K^+. Eficiență slabă. Antagonist al aldosteronului.	Poate duce la hiperkalemie la pacienții cu creatininemie, mai ales când este asociat cu IEC, supliment de K^+ sau AINS.
Spironolactonă	25-100	2-3		
Triamteren	50-150	2		
INHIBITORI ADRENERGICI				
• Beta-blocante				
Cardioselective				
Atenolol	25-100	1	Inhibă b1-receptorii. Scad DC. Cresc SVR. Scad ARP.	La doze mari pot inhiba și b2-receptorii.
Betaxolol	5-40	1		
Metoprolol	50-200	1-2		
Neselective				
Nadolol	20-240	1	Inhibă b1- și b2-receptorii.	Efecte adverse metabolice.
Propranolol	40-240	1-2		
Timolol	20-40	2		
• Cu activitate simpatomimetică intrinsecă				
Acebutolol	200-1200	2	Au activitate parțial agonistă pe receptorii b-adrenergici. Scad SVR. DC rămâne nemodificat.	Cu excepția bradicardiei, nu au alte avantaje. Produc mai puține efecte metabolice decât celelalte b-blocante.
Carteolol	2-10	1		
Penbutolol	20-80	1		
Pindolol	10-60	2		
• a-b-blocante				
Labetalol	200-1200	2	Aceeași activitate ca b-blocantele + activitate a-blocantă. Scad SVR.	Hipotensiune ortostatică. Mai puține efecte adverse metabolice. DC nemodificat.

Medicamente	Doza	Doză/zi	Mecanisme de acţiune	Observaţii
ANTIADRENERGICE				
• Acţiune centrală				
a-Metildopă	250-1500	2	Stimulează receptorii a-adrenergici centrali, cu inhibarea activităţii simpatice eferente. Scad SVR.	
Clonidină	0,1-0,6	2		
Clonidină TTS	0,1-0,3	1/săpt.		
Guanabenz	4-64	2		
Guanfacină	1-3	1		
• Cu acţiune periferică				
Guanadrel	10-75	2	Inhibă eliberarea norepinefrinei din terminaţiile simpatice. Scad SVR. Depleţie de norepinefrină. Simptome neurologice.	Hipotensiune ortostatică şi disfuncţie sexuală.
Guanetidină	10-100	1		
Rezerpină	0,025-0,25	1		
• Cu acţiune pe receptorii a-1				
Doxazosin	2-16	1	Inhibă receptorii 1-adrenergici. Scad SVR. DC neinfluenţat sau crescut.	Efect de primă doză. Hipotensiune posturală. Utile în hipertrofia de prostată.
Prazosin	2-20	1-2		
Terazosin	1-20	1		
INHIBITORI DE ENZIMĂ DE CONVERSIE				
Benazepril	10-40	1	Blochează conversia AI în AII. Scade aldosteronul. Cresc PG vasodilatatoare şi bradikinină. Scad SVR. Nu modifică DC.	În asociere cu diuretice dau hipotensiune. Pot da hiperkalemie la cei cu IRC, cu hipoaldosteronism sau la cei care primesc diuretice economisitoare de potasiu sau AINS. Pot da IRA la cei cu stenoză de arteră renală bilaterală, stenoză arteră renală pe rinichi unic, la creatinină > 3 mg/dl.
Captopril	12,5-100	2		
Cilazapril	2,5-5	1-2		
Enalapril	2,5-40	1-2		
Fosinopril	10-40	1-2		
Lisinopril	5-40	1		
Perindopril	1-16	1-2		
Quinapril	5-80	1-2		
Ramipril	1,25-20	1-2		
Spirapril	12,5-50	1-2		
ANTAGONIşTII RECEPTORILOR AG II				
Ibesartan	150-300	1		Fără efectele secundare ale excesului de BK.
Losartan	50-100	1- 2		
Valsartan	80-320	1		
ANTAGONIşTI AI CANALELOR DE CALCIU				
Diltiazem	80-360	3	Blochează intrarea Ca^{++} în celula musculară netedă inducând vasodilataţie. Scad SVR. Nu modifică DC.	Inhibă canalele de calciu din cord cu scăderea frecvenţei cardiace. Pot da blocuri AV, mai ales dacă sunt asociate cu b-blocante.
Diltiazem SR	120-360	2		
Diltiazem LP	180-360	1		
Verapamil	80-480	2		
Verapamil LP	120-480	1		
Dihidropiridine				
Amlodipină	2,5-10	1	Ca diltiazem şi verapamil. Pot creşte frecvenţa cardiacă şi DC.	Sunt vasodilatatoare mai eficiente ca diltiazemul şi verapamilul. Pot da cefalee, tahicardie, edeme.
Felodipină	5-20	2		
Isradipină	2,5-10	2		
Nicardipină	60-120	3		
Nifedipină	30-120	3		
Nifedipină LP	30-120	1		

Medicamente	Doza	Doză/zi	Mecanisme de acțiune	Observații
VASODILATATOARE CU ACȚIUNE DIRECTĂ				
Hidralazină	50-200	2-4	Relaxare directă a musculaturii netede, cu vasodilatație. Scad SVR, cresc DC.	Eficiență limitată, dacă se administrează ca terapie unică (retenție hidrică și tahicardie). Trebuie asociate cu diuretice sau b-blocante.
Minoxidil	2,5-80	1		
Nitroprusiat				
SVR = rezistența vasculară sistemică				

Cele mai frecvente reacții adverse ale antihipertensivelor

MEDICAMENTE	REACȚII ADVERSE	OBSERVAȚII
Diuretice		
Tiazidice și înrudite	Hipokalemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hiperuricemie, hipocalcemie, intoleranță la glucide, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, impotență.	Sunt ineficiente atunci când RFG <30 ml/min. Hipo-K crește toxicitatea digitalică. Pot precipita atacul de gută.
De ansă	Ca cele pentru tiazidice, fără hipocalcemie.	Sunt eficiente la RFG < 30 ml/min.
Economisitoare de K	Hiperkalemie IR. Spironolactona poate da tulburări ale ciclului menstrual, ginecomastie, scăderea libidoului.	Riscul hiper-K este crescut de IEC și AINS.
– Amilorid		
– Spironolactonă		
– Triamteren		
b-blocante	Bronhospasm, insomnii, fenomene Raynaud. Agravează insuficiența arterială periferică. Agravează hipoglicemia și maschează hipoglicemia din DZ tip I.	Se evită la pacienții cu astm bronșic, BPOC, BAV gr. II și III, boala nodului sinusal, DZ tip I, boli vasculare. Dacă se sistează brusc, pot precipita IMA. Cresc TGL. Scad HDL.
a-b-blocante	Ca b-blocantele	Ca b-blocantele.
– Labetalol	Hipotensiune ortostatică	
IEC	Tuse, rush, edem angioneurotic, hiperkalemie, disgeuzie. Rar, neutropenie și SN.	Hipotensiune la pacienții care primesc diuretice sau care au ICC. IRA poate apărea la cei cu stenoză de a.renală bilaterală sau stenoză de a.renală pe rinichi unic, la cei cu ICC sau IR reexistentă. CI în sarcină.
Antagoniști ai canalelor de calciu		
Dihidropiridine	Cefalee, edeme, tahicardie, hiperplazie gingivală, greață.	Au acțiune ușoară inotrop negativă. Amlodipina poate îmbunătăți toleranța la efort a pacienților cu ICC cls. 1-2 tratați cu diuretice, digitală și IEC.
– Amlodipină		
– Felodipină		
– Isradipină		
– Nicardipină		
– Nifedipină		
Diltiazem și verapamil	Cefalee, hiperplazie gingivală, constipație (mai ales verapamilul), BAV, edeme.	Nu se folosesc la pacienții cu boala nodului sinusal, BAV gr. II-III și la cei cu FEVS scăzută. Pot fi utile la cei cu insuficiență cardiacă diastolică.
Vasodilatatoare directe	Cefalee, tahicardie, retenție hidrică, angor. Hipertricoză, pericardită.	Pot precipita angorul sau IMA la pacienții cu coronaropatie. Trebuie combinate cu a-blocante și diuretic. Test pozitiv pentru Ac antinucleari.
– Hidralazină		
– Minoxidil		

MEDICAMENTE	REACȚII ADVERSE	OBSERVAȚII
Antiadrenergice		
Cu acțiune centrală		
– Clonidină	Sedare, uscăciunea gurii, oboseală, hipotensiune ortostatică.	La întreruperea bruscă, poate apărea rebound hipertensiv, mai ales dacă se asociază cu b-blocante.
– Guanabenz		
– Guanfacină		
– Clonidină TTS	Aceleași ca pentru clonidină. Poate da rush cutanat la nivelul plasturelui.	
– Metildopa	Aceleași ca pentru clonidină cu test Coombs (+), febră.	Afectare hepatică, anemie hemolitică
Cu acțiune periferică		
– a1-blocante	Fenomenul de primă doză, hipotensiune ortostatică, palpitații, cefalee, greață, diaree.	Scade HDL și crește LDL.
– Guanetidină	Hipotensiune ortostatică, impotență, diaree.	Hipotensiune ortostatică severă.
– Guanadrel		
– Rezerpină	Letargie, depresie, congestie nazală.	CI la pacienții cu istoric de depresie și ulcer peptic.

BIBLIOGRAFIE

1. Brady, Hugh R., Willcox Ch. S., *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Sannders, 2003.

2. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidnez, ed 5, WB Saunders, Philadelphia 2004;

3. Campese V.M., Parise M., Karubian F., Bigazzi R., *Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension*, Hypertension 18, 1991.

4. Ciocâlteu A. (sub redacția), *Nefrologia*, Infomedica, 1999.

5. Ciocâlteu Al., *Actualități în tratamentul cu diuretice*, Revista Medicală Română, vol. XLII, nr. 2, 1995.

6. Ciocâlteu Al., Andronescu D., Mănescu M., Oprișan D., *Hipertensiunea arterială renovasculară*, Infomedica, nr. 1(22), 1996.

7. Ciocâlteu Al., Mănescu M., *Tratamentul hipertensiunii arteriale în insuficiența renală cronică*, Infomedica 3 (15), 1995.

8. Ciocâlteu Al. – Tratat de Nefrologie, cap 7, Editura Infomedica, 2002;

9. Covic. A, Gusbeth, Tatomir P., Segall L. – *Afectarea cardiovasculară în boala renală cronică* - Polirom, 2006.

10. Craig Tisher C., Wilcox C.S., *Nephrology and Hypertension*, LippincottWiliams & Wilkins, 1999.

11. Davison Alex M., Stuart Cameron J., *Oxford Textbook of CLINICAL NEPHROLOGY*, Oxford Medical Publications, 1998.

12. Epsteind M. – Calcium antagonists and renal disease, Kidney Int, 1998.

13. Glorioso N., Laragh J.H., Rappelli A., *Renovascular Hypertension*, Raven Press, New York, 1987.

14. Greenberg A., Primer on Kidney Diseases, *National Kidney Foundation*, Academic Press, San Diego, 1994.

15. Hingorani A.D., Brown M.J., *Identifying the genes for human hypertension*, Nephrol. Dial. Transpl., nr. 4, 1996.

16. Jacobson H.R., Striker G.E., Klahr S., *The Principles and Practice of Nephrology*, Mosby-Year Book, 1995.

17. Kamitani A et al. – Human alfa-adducine gene, blood pressure and sodium metabolism, Hypertension 1998.

18. Kaplan N.M., *Clinical hypertension*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, ed. 6.

19. Kaplan N.M., *Metabolic aspect of hypertension*, Science Press, 1994.

20. Kshirsagar AV et al. – effect of ACE inhibitors in diabetic and non-diabetic chroning renal disease: a systematic overview of randomised controlled trials, Am J Kidnez Dis, 2000, 35.

21. Laragh J.H., Brenner B.M., *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Raven Press, New York, 1990.

22. Mann S.J., Pickering T.G., Sos T.A., Uzzo R.G., Sarkar S., Friend K., Rackson M.E., Laragh J.H., *Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations*, Am. J. Med. 90, 1991.

23. Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology, Williams & Williams, Baltimore, 2001.

24. Mănescu N., Georgescu L., Romoșan I., Voiculescu M.M., Voiculescu M., *Nefropatiile secundare*, Editura Academiei Române, 1986.

25. Mulvany M.J., Aalkjaer C., *Structure and function of small arteries*, Physiol. Rev. 70, 1991.

26. Ritz E, Schwenger V. – Audit of antihipertensive treatment in patients with renal failure. Nephrol DT 1998; 13.

27. Robinson J.I.S., Nicholls M.G., *The renin-angiotensin system: biochemistry, physiology, pathophysiology and therapeutics*, Gauer Medical Publishing, New York, 1993.

28. Ruilope LM, Hanson L. – Renal aspects of Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study, J. Nephrol DT 1996;9.

29. Ruilope L., Rodicio J. – The Kidney in arterial hypertension, Nephrol DT, supl.16, 2001.

capitolul 9

RINICHIUL ÎN ALTE BOLI

Rădulescu Daniela, Filipescu Gabriel, Dina Ion

Rinichiul în lupusul eritematos sistemic (LES)

Diagnosticul pozitiv de LES necesită prezența a cel puțin 4 dintre cele 11 criterii ARA:

1. rash malar;
2. rash discoid;
3. fotosensibilitate;
4. ulcerații ale mucoasei orale;
5. artrită;
6. serozită (pleurită/pericardită);
7. leziune renală (proteinurie în 24 ore > 500 mg sau sediment încărcat);
8. tulburări neurologice (convulsii sau psihoză);
9. modificări hematologice (anemie hemolitică, leucopenie, limfocitopenie sau trombocitopenie);
10. dereglare imunologică (celule LE, anticorpi anti-ADN, anti Sm, VDRL fals pozitiv);
11. prezența anticorpilor antinucleari.

Aceste criterii au specificitate și sensibilitate 96%; sunt folosite mai mult pentru clasificare decât în scop diagnostic.

Determinarea renală a LES stabilită prin criterii clinice (proteinurie, sediment alterat, insuficiență renală)

Are frecvență variabilă (30 - 90%). Frecvența afectării renale este de 90% dacă se utilizează procedee bioptice și anatomopatologice (prin studii imunohistochimice, toți bolnavii investigați au semne de leziune renală). Gradul exprimării clinice a afectării renale este extrem de variabil, de la proteinurie discretă până la insuficiență renală rapid progresivă. S-a observat că leziunile renale sunt benigne la bolnavii cu LES fără prezența de anticorpi antinucleari, precum și la cei cu leziuni cutanate necicatriceale.

Caracteristicile clinice

LES poate afecta orice sex la orice vârstă, cu predominanța femeilor tinere – 90% dintre pacienți sunt femei în decada a treia de vârstă. Manifestările extrarenale se datorează afectării seroaselor (pleura și pericardul), articulațiilor, pielii, cordului și valvelor, plămânului, tractului respirator, sângelui și organelor hematoformatoare, ficatului și SNC-ului. Asocierea cu unele boli virale (herpes zoster, herpes simplex) sau cu sindromul Sjögren nu este rară. Sindromul Raynaud este prezent în 40% dintre cazuri, asociat cu afectare renală blândă, progresivă. Simptomatologia este accentuată de expunerea la soare, de anumite droguri (estrogeni, penicilină, hidralazină) sau de ingestia unor alimente; manifestările renale sunt exacerbate de fumat. Afectarea renală este egal reprezentată la orice vârstă, cu debut precoce – de cele mai multe ori chiar de la

diagnosticarea bolii. La nou-născuţii mamelor bolnave de LES, prezentând sindrom lupus-like tranzitoriu, leziunile renale sunt rare.

Bolnavii cu LES pot dezvolta orice sindrom glomerular:

- 2/3 din bolnavi prezintă sindrom nefrotic, asociat sau nu cu grade variabile de insuficienţă renală (6% din SN au LES drept etiologie, iar dintre femeile tinere cu SN, 16% sunt diagnosticate cu LES);
- reducerea RFG apare la 1/6 din bolnavi;
- frecvenţa HTA în LES este mare, nu întotdeauna secundară afectării renale; este un important factor prognostic al evoluţiei bolii.

După instalarea IRC, activitatea bolii tinde să scadă; la bolnavii dializaţi, puseele de activitate sunt extrem de rare, însă odată apărute, denotă un prognostic nefavorabil. Prezenţa unui factor anticoagulant circulant este dovedită pe baza unui timp parţial de tromboplastină prelungit, care persistă şi după diluţia 1:1 a serului cu plasmă normală; aceşti bolnavi dezvoltă complicaţii trombotice arteriale şi venoase sau purpură trombotică trombocitopenică, dar la ei, afectarea renală s-a dovedit a fi mult mai blândă; doar o mică parte suferă efectele unei microangiopatii trombotice, însoţite de depuneri glomerulare de fibrină – elemente de prognostic nefavorabil. În serul acestor bolnavi au fost decelaţi anticorpi (Ac) anticardiolipină izotip IgG (izotipul IgM al Ac respectivi asociază mai frecvent ulcere tegumentare şi tromboze arteriale), a căror prezenţă implică rezistenţa la tratamentul cu steroizi şi citotoxice şi impune terapie anticoagulantă de lungă durată la pacienţii cu tromboze arteriale sau venoase. Un alt tip de afectare renală îl reprezintă trombii glomerulari hialini, formaţi din complexe imune a căror cauză de depunere este controversată:

- agresarea celulei endoteliale prin complexe imune circulante şi activarea complementului;
- Ac specifici împotriva factorilor de coagulare fosfolipidici;
- deficitul secreţiei PGI (prostaciclină);
- deficitul de antitrombină 3;
- activarea trombocitelor.

Evoluţia glomerulilor la care biopsia detectează prezenţa trombilor este către cicatrizare-scleroză glomerulară. Tratamentul cu ANCROD, agent nou defibrinant, a dat rezultate bune la bolnavii cu tromboze glomerulare hialine.

Teste de laborator

Producţia de anticorpi

Rolul reactivităţii încrucişate ca mecanism al depunerii Ac în nefrita lupică este incert. S-au demonstrat idiotipuri specifice ale autoAc renali la mai mulţi pacienţi cu LES neînrudiţi, ceea ce ar demonstra provenienţa Ac dintr-o genă comună a celulei germinale.

a. Ac antinucleari

Detectarea lor în imunofluorescenţă indirectă oferă 90% sensibilitate, dar numai 70% specificitate pentru LES, deoarece apar şi la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren, sclerodermie, polimiozită, hepatită cronică activă, mononucleoză infecţioasă, endocardită, malarie, lepră, precum şi la vârstnici. Sunt de cele mai multe ori de tip IgG, dar pot fi şi IgA, M, E. Testarea prin imunofluorescenţă indirectă utilizând ca substrat nuclear secţiuni de ficat sau rinichi congelat de şoarece (FANA-test = fluorescent antinuclear antibody) este cea mai fidelă metodă de determinare. Majoritatea pacienţilor la care testul este negativ (4% din total) prezintă Ac anti ss-ADN (ADN monocatenar). La unii pacienţi, detectarea Ac antinucleari este posibilă numai după disocierea *in vitro* a complexelor circulante Ag - Ac. Titrurile FANA nu reflectă severitatea bolii.

b. Ac anti-ADN

În comparaţie cu Ac antinucleari, Ac anti-ADN dublu catenar sunt mai specifici, dar mai puţin sensibili (70%). Sunt diagnosticaţi prin tehnica radioimunologică Farr sau prin testul imunofluorescenţei cu ADN nativ circular de Crithidia Luciliae, aceasta din urmă fiind specifică Ac fixatori de complement – asociaţi mai frecvent cu afectarea renală.

Ac anti-ADN monocatenar sunt mai frecvent depistaţi la pacienţi cu LES, dar au specificitate mică, fiind întâlniţi şi în boli ca: poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren, hepatita cronică activă, sclerodermie. ADN-ul liber circulant care poate fi eliberat în sânge din celulele necrozate furnizează Ag pentru formarea complexelor imune circulante.

c. Ac anti non-ADN nuclear și anti-antigene citosolice

Antigenele ribonucleare ce produc Ac detectabili în LES sunt: Sm, nRNP, Ro/SSA și La/SSB.

(1) Prezența Ac antiSm este corelată cu o frecvență crescută a leziunilor renale, a vasculitei cutanate, manifestărilor cardiopulmonare, fiind factor de prognostic defavorabil.

(2) Ac anti-nRNP apar la 30 - 40% dintre bolnavii cu LES, dar sunt prezenți și în alte colagenoze; prezența Ac anti-nRNP este corelată cu așa numitul sindrom clinic al bolii mixte de țesut conjunctiv – sclerodermie + LES + polimiozită.

(3) Ac anti-Ro/SSA apar în lupusul neonatal, lupusul eritematos cutanat subacut și sindromul lupus-like FANA-negativ (caracterizat prin vasculită, leziuni SNC, ulcere cutanate); sunt corelați cu prezența HLA DRW3. Afectarea renală la acești pacienți este în proporție de 50%.

(4) Ac anti-La/SSB sunt cel mai frecvent asociați celor anti-Ro/SSA, combinația lor în serul bolnavilor cu LES scăzând șansele apariției leziunilor renale severe sub 10%.

d. Alți anticorpi

- antihistone – specifici pentru LE indus medicamentos;
- anticelule endoteliale;
- antifosfolipide – discutați anterior;
- antiheparan-sulfat – reacționează încrucișat cu ADN-ul;
- autoanticorpi anticomponentul C1q al complementului – asociați cu leziuni renale active;
- anticorpi citoplasmatici antineutrofili;
- antiproteinază 3 și antimieloperoxidază – asociați cu vasculite necrozante;
- antimatrice extracelulară.

Complementul

În LES activ există niveluri scăzute ale CH_{50} și ale tuturor componentelor C seric: C_1q, C_4, C_2, C_3, C_5. Pentru C_3, cauzele scăderii nivelului seric sunt reducerea producției (în nefropatia avansată) și hipercatabolismul (sunt decelați în ser produșii de clivaj ai C_3 și factori de clivaj asemănători celor din GNFA poststreptococică); concentrația sa serică poate fi un indicator al activității bolii și al iminenței recăderilor. Normalizarea valorilor C_3 și C_4 este urmată de îmbunătățirea funcției renale după tratament. La gravide, nivelurile C_3, C_4 pot fi utilizate în diagnosticul diferențial între recăderile LES și preeclampsie. Factorul B este și el uneori scăzut în ser, din cauza activării complementului pe cale alternă sau secundar proteinuriei marcate în SN.

Bolnavii cu LES activ dovedesc o scădere a activității de solubilizare a complexelor imune, precum și un număr inferior de receptori C_3b la nivel eritrocitar și glomerular.

Complexe imune circulante

Determinarea concentrației CIC în LES oferă valori superioare normalului, dar valoarea clinică a investigației este neglijabilă.

Studii genetice

Dintre Ag HLA cu prevalență crescută în LES, HLA-B8 este cel asociat cu leziuni renale severe.

Testul lupus-band

Depozitele granulare de IgG și complement prezente la nivelul joncțiunii dermo-epidermice a pielii normale (la cei cu LES) sau afectate (la cei cu LE discoid) nu se corelează cu gradul afectării renale.

Analiza de urină

Cazurile severe prezintă „sediment telescopat" cu eritrocite dismorfice, leucocite, cilindri hialini și granuloși. Proteinuria este neselectivă; clearance-ul fracționat al IgG este superior celui al albuminei, indicând alterarea barierelor mecanice glomerulare.

În puseele de activitate se pot detecta produși de degradare ai fibrinei, precum și creșterea concentrației lanțurilor ușoare (peste 20 mg/ml), dar nu se poate face o corelație între valoarea lor și severitatea bolii.

Diverse

- pot fi decelate în ser factorul reumatoid și crioimunoglobulinele polifocale mixte IgG-IgM; crio-Ig se corelează fidel cu severitatea afectării glomerulare, valorile lor mari permițând diferențierea de glomerulonefritele proliferative idiopatice;
- leucopenia;
- VDRL fals pozitiv (datorat unui autoanticorp pentru un ester ce conține un epitop comun cu ADN-ul și cardiolipina);
- test Coombs pozitiv;
- limfocitotoxine;
- defecte în activitatea limfocitelor T supresoare (LTs) – corelate cu prezența autoanticorpilor circulanți anti-T;
- exacerbarea activității LT helper (LTh); celulele CD4/CD8 – cu rol în producerea autoanticorpilor anti-ADN cationici tip IgG – au concentrații crescute în sângele bolnavilor cu nefrită lupică activă;
- depresia sintezei monocitic-dependente a imunoglobulinelor și creșterea activității procoagulante a monocitelor se corelează cu proliferarea endocapilară;
- Ac antineuronali în serul bolnavilor cu manifestări SNC sunt nespecifici;

– disfuncția receptorului Fc reticuloendotelial splenic – la cei cu boală activă;
– VSH crescută, asociată cu proteina C reactivă normală – asigură diagnosticul diferențial al recăderilor LES cu boli infecțioase la orice bolnav febril;
– slaba corelare a colesterolemiei cu scăderea albuminemiei în sindromul nefrotic din LES;
– creșterea concentrației estrogenilor și scăderea testosteronului la bărbații cu LES.

Studii neinvazive sugestive pentru prognosticul renal:
– fracția de filtrare – 60% sensibilitate, 90% specificitate;
– detectarea radioimunologică a albuminei – rol în depistarea precoce a nefritei lupice subclinice;
– scăderea nivelurilor C_3, C_4 și creșterea titrurilor de Ac anti-ADN nativ – factori de prognostic nefavorabil;
– clearance-ul fracționat al IgG crescut – prognostic sever.

Anatomie patologică

Clasificarea acceptată în prezent pentru tipurile de afectare renală în LES aparține lui Baldwin și a fost preluat de OMS (WHO). Modificarea patologică inițială, comună tuturor tipurilor, este acumularea de Ig și de fracțiuni de complement la nivelul mezangiului:
– depunerea unor CIC preformate depinde de funcția fagocitară a mononuclearelor, de mărimea, forma, sarcina și compoziția complexelor, rezultând diverse tipare de depunere;
– formarea *in situ* de conglomerate Ig-C este consecința reacției cu Ag locale neglomerulare (ADN monocatenar) sau Ag glomerulare intrinseci.

Există asocieri între caracterele histologice și gradul de activitate (tabelul I):
– leziuni ce indică LES activ: hipercelularitate glomerulară, cariorexis nuclear, necroză fibrinoidă, crescenturi celulare, depozite subendoteliale, corpi hematoxilinici, trombi hialini, vasculită, infiltrat mononuclear și edem interstițial;
– modificări sugestive pentru cronicizarea bolii: atrofie tubulară, fibroză interstițială, scleroză glomerulară, crescenturi fibroase, arterioscleroză, bride.

Tabelul I: Nefrita lupică - indici de activitate și cronicizare

Leziuni active	Leziuni cronice
Glomeruli hipercelularitate necroză fibinoidă cariorexis crescenturi celulare „wire loops" trombi hialini infiltrat leucocitar Tubi/interstițiu infiltrat mononuclear	Glomeruloscleroză Crescenturi fibroase Fibroză interstițială Atrofie tubulară

Pe baza acestora se determină indicii de activitate sau cronicitate și se apreciază prognosticul și șansele reușitei terapiei. Biopsia este utilă pentru prognostic și nu pentru stabilirea diagnosticului pozitiv în nefrita lupică (acesta se pune în majoritatea cazurilor pe criterii clinice); biopsia oferă indicii pentru tratament și exclude asocierea altor leziuni renale (exemplu – necroza tubulară acută). Valoarea biopsiei este limitată de evoluția sinuoasă a leziunilor histologice – un tip poate evolua ușor către un altul, alterând mersul firesc al bolii. Există o corelație strânsă între tipul leziunilor și manifestările clinice.

Leziuni glomerulare

a. Glomeruli normali (clasa OMS I) – extrem de rară în LES = absența completă a leziunilor renale.

b. Glomerulonefrita mezangială – mezangiopatică (clasa OMS II) = depozite exclusiv mezangiale.

Subclase:
– IIa: fără modificări la microscopul optic;
– IIb: creșterea celularității mezangiului (celule mezangiale sau monocite); la colorare cu Masson tricrom se văd depozite foarte mari. La examinarea cu microscopul electronic în imunofluorescență apar depozite granulare (rar lineare) de IgG, rar IgM+C (C_3, C_4, C_1q), mai ales sub membrana bazală paramezangială. Nu sunt modificări ale pereților capilari, tubilor, vaselor; se observă aglutinarea proceselor podocitare ale celulelor epiteliale.

c. Glomerulonefrita proliferativă focală și segmentală (clasa OMS III) – asociază la depozitele mezangiale acumulări de IgG (uneori IgM, IgA), complement (C_1q, C_3, C_4) și properdină la nivelul pereților capilari ai unei jumătăți din populația de glomeruli.

MO:
– depozite mezangiale (cele descrise la clasa a II-a OMS);
– hipercelularitate pe arii segmentale cu mononucleare și polimorfonucleare la nivelul lumenelor capilare, precum și creșterea numărului de celule mezangiale;
– rar crescenturi celulare segmentale pe matrice de fibrină și depozite intra- și epimembranoase.

ME:
– depozite mezangiale omniprezente;
– depozite subendoteliale de dimensiuni reduse;
– kariorexis și picnoze.

d. Glomerulonefrita proliferativă (clasa a IV-a OMS) – prezintă aceleași modificări descrise la clasa III, dar extinse la mai mult de jumătate din populația de glomeruli, cu dispoziție uniformă.

MO:
– hipercelularitate extensivă: creșterea numărului celulelor mezangiale, endoteliale, a leucocitelor, cu degenerescența multor celule – kariorexis, picnoze;
– corpi hematoxilinici: structuri amorfe violacee, cu dimensiuni diferite (de obicei mai mici decât nucleii) la nivelul ariilor de necroză, a mezangiului, ocazional în lumenele capilare; provin din ingerarea de către celulele mezangiale a unor leucocite al căror nucleu a fost distrus prin combinarea cu Ac antinucleari;
– depozitele subendoteliale circumferențiale determină îngroșarea pereților capilari – aspect „wire loop";
– depozite epimembranoase și intramembranoase de dimensiuni mici;
– crescenturi segmentale sau circumferențiale, uneori rare, în alte cazuri diseminate, la nivelul tuturor glomerulilor (situație în care aspectul este similar celui din GN crescentică).

ME:
– depozite mari electronodense la nivelul tuturor glomerulilor, dispuse omogen, mai ales subendotelial – pot proemina mult către lumenul capilar, simulând tromboze;
– migrarea și interpoziția celulelor mezangiale.

Evoluția este către scleroză glomerulară.

e. Glomerulonefrita membranoasă (clasa a V-a OMS)

Se descriu patru tipuri distincte: caracteristică este prezența depozitelor granulare IgG (M,A) și C_1q (C_4, C_3, C_{5-9}) la nivelul pereților capilari:
– aspect identic cu GN membranoasă idiopatică;
– leziuni mezangiale difuze;
– scleroză și hipercelularitate segmentale;
– leziuni de GN proliferativă difuză.

Se pot suprapune crescenturi, diagnosticul diferențial cu glomerulopatia crescentică făcându-se pe baza proliferărilor mezangiale, omniprezente în GN lupică.

f. Scleroza glomerulară (clasa a VI-a OMS)

În unele cazuri, răspunsul glomerular la injuria din LES este scleroza, fără a se decela leziuni proliferative asociate (nu se poate preciza dacă au fost parcurse rapid etapele mai sus menționate până la scleroză sau modificările cicatriciale au apărut primar).

Anomalii vasculare

În diversitatea modificărilor vasculare din LES, cea mai tipică este considerată vasculopatia hipertensivă – similară celei întâlnite în HTA malignă – cu afectarea predominantă a arterelor mici și a arteriolelor aferente:
– acumulare de proteine la nivelul intimei;
– distrucția celulelor endoteliale;
– precipitare intraluminală de complement și Ig pe matricea de fibrină; aceste modificări duc la îngustarea lumenului arterial.

Un aspect excepțional întâlnit este arterita necrotizantă, cu infiltrarea leucocitară și distrucția pereților vasculari. Acești bolnavi prezintă tablou clinic de GN difuză proliferativă și pot avea Ac circulanți antineutrofile (similar celor din vasculitele sistemice).

Inflamația interstițială și modificările tubulare

Inflamația interstițială este frecventă și intensă în glomerulonefrita proliferativă difuză, rar întâlnită în cea focală și extrem de rară în GN mezangială.

MO – după colorare specifică demonstrează infiltrat interstițial extins la membrana bazală tubulară, iar imunofluorescența dovedește prezența de depozite Ig și de complement în membranele capilarelor peritubulare și ale capsulei Bowman. Intensitatea fenomenului inflamator este direct proporțională cu gradul de activitate al leziunilor proliferative glomerulare. În evoluție, produce atrofii și necroze tubulare cu îngroșarea membranei bazale tubulare și fibroză interstițială.

Structurile tubuloreticulare – formațiuni decelate în citoplasma celulelor endoteliale, sunt microtubuli cu diametrul de aproximativ 250 nm asociate frecvent cu boala lupică, dar care pot apărea și în infecția HIV, în alte boli imune, precum și la pacienții sănătoși (în citoplasma celulelor renale, a limfocitelor). Prezența lor în număr deosebit de mare a dat suspiciunea de LES (con-

firmată ulterior) la copii cu sindrom nefrotic la care biopsia renală era negativă.

Evoluția modificărilor morfologice

Cea mai comună transformare de tip morfologic este evoluția GN mezangiale către forma focală sau proliferativă difuză. Se poate întâlni și transformarea în sens invers: sub efectul terapiei, GN membranoasă poate trece în forma proliferativă difuză. Evoluția către un tip sau altul nu este predictibilă prin criterii clinice sau bioumorale.

Corelații clinico-patologice

Valoarea predictibilă a diverselor scoruri paraclinice realizate pe baza biopsiilor renale este mică. Este acceptată, totuși, gruparea anumitor leziuni ca specifice pentru cronicizarea bolii:

- scleroza glomerulară;
- crescenturile fibrinoase;
- fibroza interstițială.

Leziunile specifice indicatoare ale activității bolii, deci ale eventualei reversibilități sub tratament agresiv:

- proliferare endocapilară;
- cariorexis nuclear;
- crescenturi celulare;
- necroze fibrinoide;
- depozite subendoteliale și „wire loops";
- infiltrate celulare mononucleare;
- vasculită.

Corelația între tipul afectării histologice și caracteristicile clinice este imperfectă; biopsia renală este necesară încă de la diagnosticarea LES. Stabilirea tratamentului se face în funcție de aspectul histopatologic. Biopsia renală poate oferi și diagnosticul diferențial etiologic în cazul instalării brutale a insuficienței renale la bolnavul cu LES, deosebind instalarea unei glomerulonefrite proliferative difuze de o NTIA ca reacție la ingestia de AINS.

Se pot descrie asocieri între tipul histologic și caracteristicile clinice:

- **Clasa a III-a OMS**
  - asociază rar, la debut, sindrom nefrotic și, excepțional, insuficiență renală;
  - poate evolua spre GN difuză proliferativă.
- **Clasa a IV-a OMS**
  - poate fi silențioasă clinic;
  - debutează frecvent ca SN;
  - peste 50% dintre cazuri prezintă o scădere a RFG;
  - prezența crescenturilor predispune la HTA severă și vasculită, cu evoluție rapid progresivă a insuficienței renale.
- **Clasa a V-a OMS**
  - asociază frecvent SN la debut;
  - prezența crescenturilor indică evoluția rapidă a insuficienței renale.

Corelația tipului histologic cu modificările serologice (titru de Ac antinucleari, FR, Ac anti-ADN, niveluri C_3, C_4, complexe imune circulante, crio-Ig) este controversată. Se poate stabili însă un paralelism între parametrii serologici și gradul de activitate al bolii renale; nivelurile C_3, C_4 și CIC sunt cei mai valoroși factori predictivi.

Patogeneza

Predispoziția pentru LES este un caracter moștenit genetic, printr-un defect localizat la nivelul cromozomului 6, în apropierea complexului major de histocompatibilitate. Majoritatea pacienților demonstrează o anomalie de procesare a CIC, datorată dezechilibrului sistemului HLA-complement. Trei pătrimi dintre bolnavi prezintă gene nule pentru C_4a, C_4b sau C_2, iar un număr important dintre ei prezintă deficit de receptori Fc sau C_3b la nivelul eritrocitelor și fagocitelor. Aceste dereglări sunt considerate factori majori ai formării și depunerii de CI în LES. Nefrita lupică se încadrează în tabloul clasic al GN cu CI; în timp ce la nivel mezangial mecanismul formării depozitelor este cel de depunere a CIC, depozitele subepiteliale și subendoteliale sunt compuse din CI formate *in situ*. Acestea sunt consecința reacției dintre antigenele „self" și autoanticorpi formați împotriva lor, datorită activării exagerate a limfocitelor B policlonale și unor mecanisme umorale declanșate de coantigene. Substraturile antigenice recunoscute sunt diverse: nucleare (ADN, histone, RNP, Sm), citoplasmatice (Ro, La), celulare (limfocite, trombocite, celule endoteliale), de membrană bazală (heparan sulfat, laminină, colagen tip IV). Pentru nefrita lupică a fost demonstrată implicarea majoră a Ac anti-ADN ce reacționează încrucișat cu antigene renale intrinseci care expun grupări de fosfodiester-fosfat; histonele facilitează legarea acestor Ac de glomeruli, iar sarcinile lor cationice predispun la apariția nefritei. Anticorpii antilaminină au fost detectați cu frecvență crescută în cadrul nefritei lupice, ca și prezența CD_4^-/CD_8^- și a LTh cu receptori a/b.

Evoluție și prognostic

Bolnavii cu GN mezangială (paraclinic = proteinurie minimă; bioptic = depozite de IgG strict mezangiale) au evoluție favorabilă: ei ajung extrem de rar la insuficiență renală. Bolnavii cu proteinurie severă și leziuni ale peretelui capilar – mai ales necroză fibrinoidă și crescenturi extensive – sau leziuni ce indică proces cronic (scleroză glomerulară, atrofie tubulară, fibroză interstițială) evoluează frecvent spre insuficiență renală. GN lupică proliferativă focală are prognostic favorabil în cele mai multe cazuri; numai 1/3 dintre pacienți evoluează sever către leziuni difuze proliferative. GN membranoasă are o rată de supraviețuire la 5 ani de 90%; sub tratament glucocorticoid sau imunosupresor, rata remisiunilor parțiale sau totale este de 35 - 50%. Ca indicatori ai evoluției nefavorabile sunt citați persistența proteinuriei semnificative și aspectul bioptic de îngroșare a membranei bazale glomerulare. Asocierea leziunilor proliferative focale sau difuze care depășesc limitele mezangiului este factor de agravare a evoluției. Prezența leziunilor sugestive pentru cronicizare crește frecvența evoluției către insuficiență renală. Acest tip de GN se complică des cu tromboze arteriale sau venoase (asociază serologic autoAc antifosfolipide). Cel mai sumbru prognostic este cel al GN proliferative difuze cu depozite subendoteliale extensive, asociată încă de la debut cu azotemie și HTA severă. Sub tratament agresiv cu doze mari de corticosteroizi, rata supraviețuirii la 5 ani este extrem de variabilă (25 - 60 - 80%).

Sarcina și LES

Nefropatia lupică este exacerbată în cursul sarcinii (în special în trimestrul III și postpartum). Prognosticul este ameliorat prin utilizarea corticoterapiei și a tratamentului cu imunodepresive:

- 1/3 = sarcini la termen;
- 1/3 = nașteri premature;
- 1/3 = avorturi recurente (frecvență crescută în cadrul acestui lot a prezenței anticoagulantului circulant) sau suferință fetală (favorizată de azotemie sau HTA).

Diagnosticul diferențial între acutizarea LES și preeclampsie se face pe baza nivelurilor complementului seric.

Tratament

Este individualizat în raport cu forma clinică, tipul histologic, stadiul funcțional, gradul de activitate imunologică, vârsta, sexul, stările morbide asociate. Datele clinice, biologice și imunologice stabilesc caracterul acut, cronic sau rapid progresiv al nefropatiei lupice, gradul de activitate și disfuncționalitatea renală.

Răspunsul terapeutic este evaluat prin controlul TA și al edemelor, prin modificarea cantitativă și calitativă a proteinuriei, prin cvasinormalizarea sedimentului urinar, scăderea valorilor retenției azotate, a titrului anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar, valorile complementului și elementele morfologice oferite de biopsia de control.

Regimul igieno-dietetic

Pe toată perioada acută a bolii se recomandă repausul la pat. Rația zilnică de proteine se determină în funcție de gradul disfuncționalității renale și de nivelul proteinuriei. Cantitatea de lipide și glucide se va calcula pentru asigurarea unui aport de 25 calorii/kg/zi; se recomandă lipide în cantitate redusă în cazul evoluției cu SN, glucide în cantitate redusă la obezi, mai ales în cazul administrării unei doze mari de cortizon. Regimul alimentar va fi hiposodat (NaCl < 3 g/zi), având în vedere corticoterapia, posibila prezență a edemelor și HTA. Pierderile urinare de K datorate, clasic, corticoterapiei, nu se corectează deoarece:

- saluretícele se administrează totdeauna cu diuretice care economisesc K;
- kaliureza secundară corticoterapiei este modestă;
- preparatele de K de care dispunem produc în mai mult de 50% din cazuri hemoragii digestive.

Corticoterapia

Cortizonul este suveran în lupus și este indicat în toate tipurile de leziuni pe care le întâlnim în nefropatia lupică, reducând rata mortalității, cu o creștere semnificativă a duratei de viață. Ca regulă, corticoterapia este contraindicată în GN cu IRC, dar nefropatia lupică este una dintre rarele situații, în care cortizonul este recomandat indiferent de nivelul creatininemiei. Frecvent, în pofida efectului hipercatabolic, valorile retenției azotate scad după inițierea corticoterapiei. Uneori, se impune recurgerea la hemodializă și inițierea concomitentă a corticoterapiei; după câteva ședințe de hemodializă, valorile retenției azotate pot reveni la valori apropiate de normal sau care nu impun continuarea hemodializei, ci doar a corticoterapiei. Frecvent, s-au constatat semne clinice și biologice de activitate a LES cu recidive pe transplantul renal, ceea ce pledează pentru continuarea tratamentului cu corti-

zon chiar și în stadiile avansate ale nefropatiei lupice.

Formele cu proteinurie sub 1 g/l de tip selectiv nu necesită doze mai mari de 1 mg/kg/zi.

Formele cu proteinurie > 1 g/l de tip neselectiv impun doze de 1- 1,5 mg/kg/zi. Doza de atac se menține în medie 3 săptămâni, până la ameliorarea sedimentului urinar, iar doza de întreținere de 15 - 20 mg/zi se continuă 6 - 12 luni. Nu se recomandă terapia „în zi alternă".

Formele grave de nefropatie lupică care evoluează cu oligoanurie și HTA – sugerând ca substrat morfologic excrescențe glomerulare semilunare și leziuni tubulointerstițiale – se tratează cu doze de 1,5 mg/kg/zi sau *pulse-therapy* (trei zile consecutiv lunar i.v. 1000 mg metilprednison + 40 mg Prednison pe cale orală). Metilprednisolonul posedă o acțiune imunosupresivă superioară dexametazonei și hidrocortizonului. Puls-terapia poate produce diselectrolitemii, psihoze, infecții cu germeni oportuniști, dar dozele inițiale mari au efect mai bun și mai prompt, iar durata tratamentului este mai scurtă.

Imunosupresoarele

Se preferă, în ordine: ciclofosfamidă, azatioprină (Imuran), clorambucil (Leukeran).

Se administrează combinat, ciclofosfamidă și Imuran câte 1mg/kg/zi fiecare sau alternare lunară de ciclofosfamidă 2 - 4 mg/kg/zi cu imuran 2- 4 mg/kg/zi; durata curei este de 4 -12 luni. Administrarea i.v. a ciclofosfamidei se recomandă bolnavilor care nu o tolerează pe cale orală sau celor cărora le este necesară administrarea inițială a unei doze mari (1 g/m^2/zi). Cel mai frecvent se preferă asocierea ciclofosfamidei și cortizonului în doze înjumătățite, pentru a reduce riscul toxicității ambelor medicamente. Terapia cu imunosupresoare impune repetarea periodică a hemogramei.

Plasmafereza

Realizează o epurare promptă și eficientă a CIC, a crioglobulinelor și a anticorpilor citotoxici. După 10 - 12 zile, titrul Ac și al CIC crește peste valorile precedente prin *rebound*, ceea ce impune repetarea plasmaferezei la 2 - 3 zile interval timp de o lună și asocierea obligatorie de cortizon cu imunosupresoare. Este recomandată în cazurile de LES imunologic activ (CIC sau crioglobuline cu titru ridicat, hipocomplementemie) cu afectare renală severă și creșterea rapidă a valorilor retenției azotate.

Dezavantaje ale plasmaferezei:
– riscul infecțiilor;
– cost ridicat;
– durata scurtă a efectului.

Antiagregantele plachetare (dipiridamol, sulfinpirazonă, aspirină) și anticoagulantele (heparina, antivitamine K)
– sunt ineficiente în terapia nefropatiei lupice. La fel de ineficiente s-au dovedit Levamisolul, Ciclosporina, Prostaglandina F, factorul de transfer, antimalaricele.

Antiinflamatoriile nesteroide
– cele folosite pentru diminuarea proteinuriei au fost abandonate din cauza modificărilor de hemodinamică renală, secundare scăderii sintezei de prostaglandine pe care o induc.

Efectul imunomodulării prin anticorpi monoclonali antiidiopatici
– se află în studiu.

Hemodializa
– se indică în nefropatia lupică ajunsă în IRC, stadiul uremic.

Recidiva pe rinichiul transplantat = 1%

Rinichiul în purpura Henoch-Schönlein (purpură anafilactoidă, purpură reumatoidă)

Tablou clinic

Asociază fenomene articulare, abdominale, dermice și renale, care comportă diagnostic diferențial cu manifestările din: GN poststreptococică, toxoplasmoza acută, infecțiile cu mycoplasma, gonococ, meningococ, *Yersinia enterocolitica*, endocardite streptococice. Sunt accentuate de expunere la frig și la unii alergeni; 1/4 din bolnavi prezintă teren alergic; deși acutizările par a fi declanșate de alergii alimentare sau infecții respiratorii intercurente streptococice, nu a fost încă demonstrată legătura certă cu anumiți alergeni sau cu streptococul de tip A. Boala este subdiagnosticată la adulți, aceștia fiind frecvent laparatomizați pentru simptomatologia algică abdominală.

Leziunile dermice caracteristice:

– inițial urticarie, evoluează spre macule purpurice roșii-violacee, care nu dispar la presiune; pot deveni palpabile, generalizate, uneori buloase, cu descuamare tegumentară;
– sunt datorate vasculitei leucocitoclastice;
– însoțite de febră, alterarea stării generale, edeme gambiere de congestie vasculară sau hipoproteinemie (în sindrom nefrotic asociat).

Manifestări abdominale:

– apar la 1/4 din bolnavi;
– colici, vărsături, melenă.

Manifestări articulare:

– artralgii nonmigratorii, însoțite sau nu de efuziuni lichidiene;
– mai frecvente la nivelul articulațiilor genunchilor, gleznelor;
– nu se însoțesc de deformări articulare.

Manifestări renale:

Au incidență variabilă și pot asocia:
– hematurie micro- sau macroscopică;
– proteinurie (1/2 din bolnavi prezintă sindrom nefrotic impur);
– rar insuficiență renală progresivă, în cele mai multe dintre cazuri instalată în primii 3 - 4 ani, mult mai rară după depășirea acestei perioade; mai frecventă la bărbați și la adulți, evoluția gravă este prezisă de proteinuria severă la debutul bolii;
– severitatea lor nu concordă cu aceea a leziunilor articulare, abdominale sau dermice.

Bioumoral

Titrurile IgA circulante sunt crescute la 50% din bolnavi. Legat de prezența și importanța IgA:
– CIC conținând IgA pot fi decelate sanguin în toate fazele bolii; ele sunt corelate cu gravitatea afectării renale;
– IgA ANCA sunt prezente doar în perioadele de activitate;
– Ac IgA anti-α-galactozil, specifici bolii, apar în exacerbările hematuriei;
– 1/2 din copiii bolnavi au FR tip IgA, în timp ce la adult prezența lui este rară.

Nivelurile complementului seric sunt cvasinormale, deși la 1/3 din bolnavi se pot decela scăderi ușoare ale titrurilor CH_{50} și properdinei, cu C_3 normal.

Uneori, prezența crioglobulinelor serice este decelată.

Biopsia dermică arată depozite de IgA, IgG, C3, properdină, fibrină.

Histologie

MO arată proliferare mezangială, cu mai multe grade de afectare:

I. leziuni minime;
II. proliferare mezangială pură;
III. proliferare mezangială asociind sub 50% crescenturi:
  a. focală;
  b. difuză.
IV. proliferare asociind 50 - 75% crescenturi:
  a. focală;
  b. difuză.
V. proliferare cu peste 75% crescenturi:
  a. focală;
  b. difuză.
VI. glomerulonefrită „pseudo" mezangiocapilară.

Toate tipurile asociază hematurie.

Tipurile I, II, IIIa au proteinurie minimă, numai în proporție de 25% SN și evoluție favorabilă. La IIIb, IV, V proteinuria și hematuria persistente sunt regulă, cu evoluție spre insuficiență renală.

ME: leziunea principală se găsește la nivelul mezangiului: proliferare focală, creșterea matricei mezangiale, depozite electronodense. Depozite similare pot fi și diseminate în ariile subendoteliale adiacente mezangiului. Microscopia imunoelectronică a arătat că aceste depozite sunt formate din IgA. Modificările sunt asemănătoare cu cele din boala Berger. Depozitele nu sunt extensive, ca în LES. Lumenul capilar poate conține plachete și fibrină. Depozitele subendoteliale au fost descrise la un număr de cazuri virtual identice cu humpsurile descrise clasic în glomerulonefrita acută poststreptococică. Liza sau disoluția membranei bazale, asociată cu depozite subepiteliale și neutrofile în lumenul capilar, apare la mai mult de jumătate din numărul de biopsii. Aceste modificări se corelează bine cu afectarea glomerulară severă, tradusă prin proteinuria severă și confirmată de microscopia optică.

Imunoflorescența

Deși la examenul în MO sunt frecvente leziunile glomerulare de natură focală și segmentală, în studiile de IF se observă, surprinzător, implicarea extinsă a glomerulilor. Se observă depozite de IgA, mai puțin de IgG sau IgM. Piesa secretorie este absentă, dar lanțul J poate fi detectat, indicând natura polimerică a depozitelor de IgA. Componentele de acțiune tardivă ale complemen-

tului (C_3 și properdina) sunt mai frecvent evidențiate decât C_1q sau C_4. Depozitele au o dispoziție largă la nivelul mezangiului.

La nivelul pielii, indiferent dacă apare afectare clinică sau nu, se vizualizează depozite de IgA, C_3 și C_5, dar nu și C_1q, C_4 sau piesă secretorie de IgA. Aceste depozite sunt localizate în pereții capilarelor superficiale. Ag legate de fibrină sunt situate în structurile vasculare și în jurul lor. Leziuni similare ale glomerulilor și pielii au fost găsite și în boala Berger, sugerând o legătură între aceste două afecțiuni. Dermatita herpetiformă este o altă afecțiune în care IgA și componentele tardive ale C pot fi detectate la nivelului leziunilor pielii, dar predomină depozitele dispuse la vârful papilelor dermice, spre deosebire de depozitele vasculare din purpură. Aceste imagini contrastează cu cele din LES, în care, atât în pielea afectată, cât și în cea intactă clinic apar depozite de IgG, IgM, IgA, C_1q, C_3 și C_4 la nivelul joncțiunii dermo-epidermale (lupus band test). La un mic număr de pacienți, depozitele de IgA și complement au fost descrise în leziunile vasculitice din tractul gastro-intestinal afectat.

Patogenie

Patogenia purpurei Schönlein-Henoch este necunoscută, dar localizarea mezangială și natura granulară a depozitelor imune sugerează o boală cu complexe imune; bolnavii au CIC cu IgA și IgG. Au fost descrise nivele serice crescute de IgA polimerică. Odată cu instalarea infecției mucoasei, aceste nivele cresc și rămân înalte pe o durată mai lungă decât la subiecții de control cu infecții de mucoasă, sugerând o reglare defectuoasă a imunității prin IgA. Similar, depozitele de IgA dermice și din vasele intestinale, precum și recurența bolii pe allogrefele renale sugerează un proces patogenic sistemic.

Scăderea funcției receptorului Fc pe monocitele circulante și macrofagele splenice la copiii cu purpură Schönlein-Henoch sugerează o alterare a clearance-ului CI. Dezvoltarea sindromului la pacienți cu gammopatie monoclonală IgA oferă o susținere în plus acestei ipoteze.

Prezența IgA și a componentelor tardive ale C, inclusiv properdina, sugerează activarea căii alterne a complementului.

Nivelurile serice ale PGI_2, T_xA_2 și PGE_2 sunt crescute la copii în timpul fazei acute a bolii.

Anticorpii anticelule mezangiale cu izotip IgG au fost identificați în serul pacienților bolnavi, corelându-se cu nivelul hematuriei. Prezența acestor anticorpi la pacienții cu nefropatie IgA sugerează o patogenie comună.

Prezența frecventă a agregatelor circulante IgA-fibronectină în serul pacienților cu nefropatie IgA și purpură Henoch-Schönlein subliniază și mai mult existența unei legături între aceste două entități clinice. Nu este bine stabilit rolul agenților bacterieni, virali, fungici sau al protozoarelor.

Evoluție; terapie

Purpura Schönlein-Henoch este o boală benignă, autolimitată, dar pot exista episoade recurente de rash, artralgii, simptome gastrointestinale și hematurie după luni/ani de la episodul inițial.

La pacienții cu leziuni glomerulare proliferative segmentale sau focale, mortalitatea globală este < 10% la 10 ani de la debut. Pe un studiu extensiv, la doi ani după diagnostic, 55% dintre pacienți erau complet vindecați, 22% aveau anormalități urinare reziduale, dar RFG, normală, iar 8%, care au prezentat reducere severă a RFG au necesitat dializă sau au murit prin insuficiență renală.

Indicatorii de prognostic rezervat sunt: sindromul nefritic acut la debut, sindromul nefrotic persistent și vârsta avansată. Decesul s-a produs numai la pacienți cu tablou clinic și histologic de glomerulonefrită crescentică. Pe un grup de pacienți care păreau vindecați clinic, biopsia iterativă a arătat atenuarea leziunilor glomerulare severe. Hipercelularitatea a diminuat sau a dispărut, iar leziunile focale s-au redus ca număr și ca grad de implicare glomerulară; depozitele de IgA au diminuat considerabil, iar la unii pacienți au dispărut. Depozitele din pereții capilari (și hipercelularitatea difuză asociată) au dispărut odată cu ameliorarea clinică.

Pe termen lung, circa 50% dintre pacienții la care boala a debutat cu SN sau nefrită acută au avut HTA persistentă sau reducere progresivă a RFG; 80% dintre bolnavii cu hematurie la debut s-au vindecat clinic. Mai mult de 1/3 dintre femeile gravide au prezentat complicații. Deteriorarea clinică tardivă la pacienții aparent vindecați a fost găsită la 20 - 25% dintre cazuri, indicând necesitatea urmăririi pe termen lung a pacienților cu purpură Schönlein-Henoch.

Tratamentul

Nu modifică evoluția bolii renale.

Terapia cu prednison administrată la pacienții fără semne sau simptome renale la debut ar putea să prevină afectarea renală ulterioară. Ținând cont

de frecvența remisiunilor spontane, de evoluția intrinsecă favorabilă și de lipsa de progresiune a leziunilor focale, pare nejustificat și nu se indică un program terapeutic agresiv.

Pacienții cu leziuni crescentice, asociate cu SN sau cu insuficiență renală progresivă, au fost tratați cu steroizi, citotoxice, anticoagulante sau plasmafereză intensivă; s-au comunicat rezultate bune în ameliorarea funcției renale, în special după plasmafereză și terapie imunosupresivă. Steroizii pot realiza ameliorarea temporară a complicațiilor extrarenale, dar au efect minim pe leziunea renală.

Această leziune este recurentă pe allogrefa renală, mai ales la bolnavii cu manifestări cutanate sau gastrointestinale permanente.

Rinichiul în poliartrita reumatoidă (PR)

Afectarea renală din PR poate fi:

- secundară bolii per se
  - – GN membranoasă;
  - – GN mezangio-proliferativă;
  - – GN proliferativă difuză;
  - – GN necrotizantă și concentrică;
  - – vasculita necrotizantă.
- secundară inflamației cronice
  - – amiloidoza renală (de tip AA).
- secundară iatrogeniei
  - – săruri de aur – GN membranoasă;
    - – GN cu LM;
    - – necroză tubulară acută.
  - – penicilamina – GN membranoasă;
    - – GN cu LM.
  - – AINS – necroza tubulară acută;
    - – necroza tubulointerstițială acută;
    - – GN cu LM;
  - – analgezice – necroză papilară;
    - – nefropatie interstițială cronică;
  - – azatioprină – nefropatie interstițială acută;
  - – bucilamină – GN membranoasă;
  - – ciclopirină – modificări ischemice cronice.

Rinichiul în sindromul Sjögren (SS)

Definiție

Afecțiune inflamatorie cronică ce se caracterizează prin infiltrare cu limfocite și celule plasmatice a glandelor salivare și lacrimale, cu apariția xeroftalmiei (sindrom Sicca). Ocazional, poate afecta plămânii și rinichii. Poate fi primar (sindrom Sicca izolat) sau secundar (sindrom Sicca + artrită reumatoidă sau alte boli ale țesutului conjunctiv).

Diagnostic pozitiv

Se pune pe baza a trei criterii majore:
1. xeroftalmie;
2. xerostomie;
3. tulburări autoimune asociate: PR, SD, LES, PM, PAN, BMȚC, alveolită fibrozantă, lipodistrofie parțială sau completă, PTT, boală Crohn, psoriazis, CBP, hepatită cronică activă.

Apare mai frecvent la sexul feminin, cu frecvența maximă între 44 și 45 de ani.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al formelor secundare cuprinde sindrom Sicca și manifestările caracteristice bolii de țesut conjunctiv. Bolnavii cu forme primare au, pe lângă sindrom Sicca, frecvență crescută a afectării extraglandulare: SN central și periferic, miopatii, fenomene Raynaud, purpură netrombocitopenică, pneumonită interstițială, afectare renală.

Modificări de laborator

- anemie normocromă normocitară;
- leucopenie;
- VSH crescută;
- test Coombs direct pozitiv;
- FAN, celule LE prezente;
- eozinofilie în afectările extraglandulare;
- autoanticorpi anti-organ: anti-mușchi neted, anti-celule parietale gastrice, anti-duct epitelial salivar și pancreatic;
- hiper-gammaglobulinemie policlonală;
- uneori crioglobuline prezente, sindrom de hipervâscozitate;
- CIC sau IgA într-un număr important de cazuri.

Afectarea renală

- Cel mai frecvent: disfuncţie tubulară – ATR în special distală, dar şi de tip proximal sau deficite izolate de concentrare urinară sau de acidifiere urinară; uneori se pot asocia disfuncţii tubulare proximale cu tulburări de acidifiere urinară sau ATR distală, sugerând heterogenitatea leziunilor din SS.
- hipercalciurie, nefrocalcinoză, nefrolitiază.
- nefropatii interstiţiale acute, cronice.
- diabet nefrogen insipid, frecvent asociat cu ATR.
- ITU sunt frecvente, în special la femei cu simptome Sicca vaginale. Peste 50% dintre bolnavi au piurie recurentă sau cronică.
- afectarea glomerulară apare foarte rar în formele primare, mai frecvent în formele secundare (SS asociat cu LES sau crioglobulinemie mixtă sau PTT). Paraclinic: proteinurie > 500 mg/zi. Histologic – leziunile sunt de tip GN membranoproliferativă sau membranoasă, cu evoluţie către scleroză glomerulară progresivă.
- o parte dintre bolnavii cu SS prezintă deteriorare progresivă a funcţiei renale, produsă prin fibroză interstiţială, scleroză glomerulară sau, mai frecvent, infiltrare interstiţială renală cu limfocite şi celule plasmatice.

Anatomie patologică

În SS există infiltrare cronică cu limfocite şi celule plasmatice a organelor afectate, uneori cu formarea de insule epi-mio-epiteliale.

La nivel renal:

MO

- în > 50% dintre cazuri apare afectare tubulo-interstiţială (nefrită interstiţială): infiltrare cu limfocite şi celule plasmatice, pierderea arhitecturii tubulare, atrofie tubulară, degenerarea celulelor epiteliale tubulare, formarea de cilindri hialini;
- afectarea glomerulară este uşoară şi nespecifică: proliferare segmentală a celulelor mezangiale, creşterea matricei mezangiale, fibroză periglomerulară, ocazional, coalescenţă glomerulară. Leziunile glomerulare sunt de obicei secundare afectării tubulare. În cazul asocierii SS cu alte boli autoimune, în special LES, apar modificări glomerulare primare caracteristice bolilor de ţesut conjunctiv implicate: GN membranoasă, GN proliferativă focală şi segmentală, GN proliferativă difuză endo- şi extracapilară, GN membranoproliferativă, uneori arterită şi arteriolită necrotizante.

IF este nespecifică în SS

- prezenţa de IgG în celulele ce formează infiltratul;
- prezenţa de depozite focale în MBT cu IgG, IgM şi C_3 în absenţa leziunilor glomerulare.

ME

- evidenţiază, la cei cu glomerulopatii evidente clinic, leziuni caracteristice.

Patogenie

SS este o afectare autoimună caracterizată prin alterarea răspunsului imun, în sensul scăderii funcţiei celulelor T supresoare şi hiperactivităţii celulelor B.

Afectarea tubulointerstiţială din SS este mediată imun; prezenţa de depozite la nivelul MBT sugerează un mecanism prin CI care se formează probabil *in situ*. Complexele imune iniţiază infiltrarea interstiţială cu lezare a ţesutului tubulointerstiţial, secundară imunităţii celulare şi/sau prezenţei de Ac citotoxici. Disfuncţia tubulară se corelează cu prezenţa celulelor inflamatorii interstiţiale.

Tratamentul SS

- este de susţinere: unguente oftalmice cu metilceluloză, igienă orală, aport lichidian adecvat, utilizarea de umidifiante.

Afectarea renală este de obicei uşoară şi în aceste cazuri nu necesită tratament.

- ATR – dacă e uşoară, nu necesită tratament; în cazul hipokalemiei severe se recomandă suplimente de citrat de Na şi K.
- Pentru defectele de concentrare urinară nu există terapie specifică.
- În afectările renale severe se administrează glucocorticoizi. Este necesară distincţia dintre boala glomerulară primară şi cea secundară altei boli de colagen (LES de exemplu). Glucocorticoizii au eficienţă bună în tratamentul GN membranoase şi GN membranoproliferative.
- În caz de IRA prin sindrom de hipervâscozitate sau crioglobulinemie, în GN proliferativă se pot prescrie, în ordine: glucocorticoizi, agenţi citotoxici, D-penicilamină sau plasmafereză.
- Când funcţia renală este serios afectată şi există infiltrat inflamator interstiţial extensiv, se poate încerca tratament cu glucocorticoizi şi imunosupresive.

Evoluție

Durata medie de viață a bolnavilor cu SS nu este de obicei afectată de interesarea renală, care în majoritatea cazurilor, este ușoară.

Ocazional, bolnavii pot evolua către IRC prin:
- GN primară sau secundară;
- fibroză interstițială și afectări vasculare;
- nefrocalcinoză.

Limfoproliferarea extraglandulară poate evolua către o neoplazie: limfoame neHodgkiniene sau macroglobulinemie Waldenström.

Rinichiul în sclerodermie (SD)

Generalități

Boală multisistemică, caracterizată prin acumularea excesivă de țesut conjunctiv în diverse organe și țesuturi, precum și în vasele sanguine. Afectează în principal: pielea, rinichiul, tractul gastro-intestinal, plămânii, cordul, vasele sanguine. Patogeneza SD este incomplet cunoscută.

Sunt descrise sindroame SD-like după expunere la clorură de vinil, implanturi de sân folosind silicon sau parafină, administrare de bleomicină, carbidopa, L-triptofan.

Frecvență de apariție crescută la sexul feminin și la rasa neagră.

Vârsta medie este situată între decadele 3 și 5.

Există o predispoziție genetică pentru SD la cei cu HLA DR3, DR5.

Clinic

De obicei, debutul este cu afectare cutanată: edem al feței și mâinilor, telangiectazii, modificări ale patului capilar unghial (evidente la oftalmoscop).

Uneori, interesarea cutanată poate lipsi, pe prim plan fiind afectările multiviscerale.

Evoluția leziunilor cutanate duce la aspect caracteristic al mâinilor (sclerodactilie) și al feței, astfel încât biopsiile de piele devin inutile. Fenomenele Raynaud sunt frecvente.
- gastro-intestinal: displazie, hipomotilitate esofagiană și intestinală, malabsorbție.
- pulmonar: fibroză pulmonară cu evoluție către hipoxie și insuficiență respiratorie; uneori hipertensiune pulmonară severă.
- cardiac: disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă congestică.

Există o varietate a SD numită sindrom CREST, care asociază: Calcinoză, sindrom Raynaud, hipomotilitate Esofagiană, Sclerodactilie, Telangiectazie.

Laborator

- prezența de anticorpi împotriva unor constituenți nucleolari și Ac Scl 70 (anti ADN polimerază).

Afectarea renală

Este cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu SD. Afectarea renală este evidentă clinic în 40 - 70% dintre cazuri, dar la examenele necroptice este cvasiregulă.

Interesarea renală poate apărea sub una din următoarele două forme:
- evoluție progresivă, lentă către IRC, însoțită de proteinurie medie, HTA; rar, apare SN.
- mai rar: IRA cu sau fără HTA malignă („criza renală sclerodermică").

Debut acut, de obicei precedat de o agravare severă și rapidă a leziunilor cutanate; precedat de simptome ale HTA severe: cefalee, fosfene, confuzie; HTA la debut este regulă. Se poate asocia cu ICC, convulsii, anemie hemolitică microangiopatică. Activitatea reninei plasmatice (ARP) este mult crescută. Rinichii au dimensiuni normale, funcția renală este profund alterată, apare oligurie. CIC, FR, C și crioglobulinele sunt normale.

Anatomo-patologie (renală)

MO
- se asociază leziuni la nivelul vaselor sanguine renale cu fibroza interstițială și atrofie tubulară. În vasele sanguine și la nivel tubulointerstițial colagenul tip I, III și V este crescut. Sunt afectate în special arterele arcuate, interlobulare, arterele mici și arteriolele, cu îngroșarea intimei, cu aspect mucinos caracteristic al țesutului subintimal; leziunile sunt PAS (+). Proliferarea celulelor intimei, edemul, fibroza adventicei și a țesutului periadventicial constituie fibroză perivasculară, mai caracteristică SD decât nefrosclerozei hipertensive. În criza renală sclerodermică se asociază și leziuni de necroză fibrinoidă caracteristice HTA maligne.

Modificările glomerulare sunt de obicei secundare ischemiei; aparatul juxtaglomerular este cel mai afectat, ducând la creşterea marcată a ARP. Imunofluorescenţa este nespecifică.

ME

– nu evidenţiază depozite imune.

Patogenie

Este incomplet cunoscută; la baza afecţiunii stă o tulburare imună ce duce la supraproducţie de colagen: activarea fibroblaştilor şi a celulelor endoteliale de către factori necunoscuţi, factori de creştere (TGF-β), citokine, activarea unui regulator al genelor colagenului. Nu se cunoaşte rolul autoAc anti-colagen şi/sau împotriva unor constituenţi nucleari, dar aceştia servesc ca markeri ai bolii (Ac anti-Scl 70, anti-ARN polimerază I, anti-fibrilarină, anti-PM-Scl).

Tratamentul

Este adesea ineficace.

Glucocorticoizii sunt fără efect şi pot precipita criza renală sclerodermică. Vasoconstricţia renală poate produce un cerc vicios care întreţine ischemia renală prin producţie excesivă de renină şi endotelină (accentuează vasoconstricţia şi duc la scăderea FPR şi RFG); la aceasta participă şi proliferarea intimală, trombozele intravasculare, necroza fibrinoidă a vaselor sanguine. Întreruperea acestui cerc vicios se poate face prin administrare de IEC sau de antagonişti ai receptorilor angiotensinei II.

La bolnavii cu criză renală sclerodermică este necesară scăderea rapidă a TA prin administrarea i.v. de enalapril sau nitroprusiat. În cazul intoleranţei la IEC, se pot folosi alte vasodilatatoare: minoxidil, hidralazine.

În prezenţa fenomenelor Raynaud pot avea efect benefic blocantele de calciu şi diureticele. Dacă HTA este refractară la tratament agresiv se indică nefrectomie bilaterală.

Dializa este indicată în IRA din criza renală sclerodermică, recuperarea funcţiei renale necesitând însă luni de zile.

În caz de IRC se preferă CAPD, întrucât accesul vascular pentru HD este prea greu de realizat şi de întreţinut.

Supravieţuirea după transplant renal este gre-vată de leziunile extrarenale ale SD; bolnavii cu SD sunt mult mai susceptibili la acţiunea toxică a ciclosporinei asupra vaselor.

Rinichiul în boala mixtă a ţesutului conjunctiv

Generalităţi

Este un sindrom care cuprinde manifestări clinico-biologice proprii sclerodermiei (SD), polimiozitei (PM) şi lupusului eritematos sistemic (LES), caracterizat prin prezenţa de autoanticorpi (autoAc) la un antigen nuclear, digestibil de către ribonuclează (Ac anti RNP).

Are frecvenţă crescută la sexul feminin (femei/bărbaţi = 8/1). Clinic, poate afecta practic orice organ, dar mai frecvent apar:

– artralgii, însoţite în majoritatea cazurilor de artrite nonerozive;
– miozită identică, din punct de vedere histologic, cu cea din polimiozită;
– afectare gastrointestinală identică cu cea din SD: hipomotilitate esofagiană, pseudodiverticuli colonici, serozite, proliferare bacteriană;
– afectare pulmonară: pleurezie, fibroză pulmonară cu evoluţie către hipertensiune pulmonară (cea mai frecventă cauză de deces);
– manifestări cardiace, de obicei, secundare afectării pulmonare, mai rar independente (pericardită, miocardită, tulburări de conducere atrioventriculare);
– afectarea SNC: meningită aseptică, nevralgie de trigemen;
– manifestări cutanate intricate (LES + PM + SD): sclerodactilie, rash malar, rash discoid, ulceraţii mucoase şi nazale;
– fenomen Raynaud prezent la peste 90% din pacienţi.

Interesarea rinichiului

– apare mai rar decât în LES şi este mai puţin severă; semnalată la 6 - 47% dintre cazuri (mai frecvent la copii).

Afectarea renală se însoţeşte de titruri crescute de anticorpi anti ADN dublu catenar, C_3 şi C_4 scăzute şi raport Ac antiRNP/Ac anti Sm inversat. Afectarea renală se traduce prin proteinurie de rang nefrotic şi, ocazional, sediment urinar modificat.

În ordinea descrescândă a frecvenței apar:
- GN membranoasă;
- GN proliferativă mezangială;
- proliferare difuză sau focală;
- aspect mixt;
- aspect normal;
- arterioloscleroză.

Morfopatologia

Imunofluorescența evidențiază, ca și în LES, depozite de IgG, C_3 și C_4 în mezangiu și în peretele capilarelor. Modificările renale din boala mixtă a țesutului conjunctiv depind de integritatea funcției reticuloendoteliale, deoarece acești bolnavi au aceleași anormalități ale receptorilor Fc privind epurarea CIC, ca și în LES. Un număr mic de bolnavi pot dezvolta HTA și IRC, cu modificări anatomopatologice similare sclerodermiei.

Laborator

Caracteristic: tituri crescute de Ac anti-RNP. Asociat, pot apărea Ac anti-ADN monocatenar, FR (în special la cei cu artrite severe), C seric scăzut (la cei cu afectare renală), hipergammaglobulinemie, proteina C reactivă (+), VSH crescută în perioada de exacerbare a bolii. Se adaugă anemie de inflamație cronică; la 60% dintre bolnavi test Coombs direct pozitiv, deși anemia hemolitică este clinic neevidentă.

Tratament

- Artralgiile, mialgiile și artrita beneficiază de AINS.
- Glucocorticoizii se administrează în miozită, pericardită, cardită, manifestări vasculitice: Prednison 1mg/kgc/zi; în artrite (care nu răspund la AINS), pleurită, manifestări cutanate se administrează doze mai mici.
- În cazurile rezistente la corticosteroizi se administrează agenți citotoxici: metotrexat 7,5 - 30 mg/zi și azatioprină 1 - 2 mg/kg/zi în miozite, artrite.
- În afecțiuni cutanate sau artrite – antimalarice: hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi.
- Disfagie – metoclopramid, anti-H_2, antiacide.
- Fenomene Raynaud – blocante de calciu (nifedipină).
- Afectarea renală necesită tratamentul agresiv al HTA, în special cu IEC.

La cei cu modificări proliferative la biopsia renală: prednison și ciclofosfamidă cu aceleași scheme ca în LES.

Rinichiul în crioglobulinemia mixtă esențială

Definiție. Clasificare

Crioglobulinemia reprezintă o stare patologică, în care sângele conține Ig care precipită reversibil la rece. Capacitatea acestor proteine de a precipita la 4°C este corelată cu conținutul lor în fibronectină (globulină insolubilă la rece). Frecvent, crioglobulinele sunt reprezentate de Ig cu activitate de factor reumatoid (FR).

Apariția GN este dependentă de activitatea crioglobulinică a Ig, în timp ce în vasculitele cutanate există atât activitate crioglobulinică, cât și de FR.

Crioglobulinele sunt Ig din orice clasă, dar mai frecvent observate sunt IgG și IgM.

Există trei tipuri de crioglobulinemii:
- tipul I: Ig crioprecipitabilă este o singură Ig monoclonală, de obicei o proteină mielomatoasă sau o macroglobulină; se asociază frecvent cu neoplazii hematopoietice;
- tipul II: este reprezentat de două sau mai multe clase de Ig, dintre care, una are rol de anticorp monoclonal anti-IgG. Acest tip se mai numește crioglobulinemie mixtă (IgG-IgM) datorită prezenței acestor clase de Ig în crioprecipitate. IgM monoclonală are activitate de FR și se asociază cu apariția GN. Acest tip de crioglobulinemie se asociază frecvent cu infecții virale sau bacteriene și cu neoplazii. Ig anti-IgG rezultă din proliferarea anormală a unei clone speciale de limfocite B;
- tipul III: este tot o crioglobulinemie mixtă, formată din două sau mai multe clase de Ig policlonale; este prezentă și activitatea anti-IgG. Se asociază cu boli autoimune sau inflamatorii. Ig anti-IgG rezultă din perturbarea și amplificarea mecanismelor fiziologice de producere a antiglobulinelor.

Afectarea renală glomerulară este mai frecventă în crioglobulinemia tip II.

Clasificarea și corelațiile clinice ale crioglobulinemiilor sunt redate în tabelul II.

Tabelul II: Clasificarea crioglobulinemiilor

Tip	Clasa Ig/concentrații	Boli asociate
I. Crioglobulinemia monoclonală	IgM > IgG > IgA > PBJ > 500 mg/dl în 60%	Mielom multiplu Macroglobulinemia Waldenström
II. Crioglobulinemia mixtă cu componentă monoclonală	IgM/IgG >> IgG/IgG FR ++ > 500 mg/dl în 40%	Sindrom Sjögren Macroglobulinemia Waldenström Limfoame Hepatită C
III. Crioglobulinemia mixtă cu componentă policlonală	IgM/IgG < 100 mg/dl în 80%	Infecții cornice LES Vasculite sistemice Neoplazii

În 30% dintre crioglobulinemiile mixte nu se evidențiază o cauză și de aceea, sunt considerate „esențiale".

Glomerulonefrita din crioglobulinemiile mixte esențiale tip II (CME)

Clinic

CME tip II se manifestă clinic în a 4-a - a 5-a decadă de viață, apărând cu o frecvență mai mare la bărbați. Afectarea renală este o complicație tardivă a bolii, dar poate apărea și de la debut, concomitent cu alte afectări (purpură, artralgii, acroparestezii, fenomene Raynaud, urticarie, nevrită, febră, hepatosplenomegalie).

Modalități de debut a afectării renale:

– proteinurie și hematurie microscopică, uneori asociate cu semne de IRC;
– sindrom nefritic acut, caracterizat prin hematurie, de obicei macroscopică, proteinurie severă, HTA și deteriorare bruscă a funcției renale (IRA în 5% dintre cazuri); acest mod de debut apare mai ales după stări de deshidratare sau expunere la frig;
– sindrom nefrotic;
– HTA.

Evoluție

Afectarea renală evoluează către IRC; excepție fac sindromul nefritic acut și sindromul nefrotic, care sunt reversibile sub terapie specifică. Cauzele cele mai frecvente de deces ale pacienților cu CME tip II sunt infecțiile, accidentele cardiovasculare și cerebrale, ultimele două legate de HTA care nu apare precoce și nici foarte des dar, odată apărută, este dificil de controlat, având o evoluție accelerată.

Laborator

Modificările din CME tip II sunt nespecifice: prezența de crioglobuline circulante și hipocomplementemie. Cantitatea de crioglobuline circulante variază de la un bolnav la altul și chiar la același bolnav în diferite perioade de timp. Instabilitatea termică a crioglobulinelor diferă de la un pacient la altul; unele precipită la temperatura camerei (20°C), altele la 4°C. Nu există o corelație între modificările de laborator și gradul de activitate a bolii, dar concentrația crescută de crioglobuline se corelează cu un prognostic rezervat; o concentrație serică > 1 g/l este sugestivă pentru prezența afectării renale.

Pattern-ul hipocomplementemiei îmbracă un aspect caracteristic în nefritele din CME: C1q, C_4 și CH_{50} sunt foarte scăzute, C_3 este doar ușor scăzut, în timp ce componentele tardive ale C seric sunt normale. Pattern-ul complementului seric nu se modifică cu evoluția clinică a bolii.

Numărul de leucocite este fals crescut datorită formării de macroagregate.

VSH este mai mare la 37°C decât la temperatura camerei.

Se determină concentrații serice crescute ale fragmentelor de laminină (valorile se corelează cu activitatea bolii).

Anatomie patologică

a. MO

– evidențiază un tip particular de GN membranoproliferativă, diferită de GN membranoproliferativă sau de cea proliferativă difuză din LES prin următoarele caracteristici:
  – prezența unui infiltrat masiv cu leucocite, în special monocite, care reprezintă constituentul major al proliferării endocapilare;
  – prezența frecventă de așa ziși „trombi intraluminali" (depozite amorfe, eozinofilice, PAS pozitive așezate pe fața internă a pereților glomerulari și uneori umplând și lumenul capilarului glomerular);
  – îngroșarea MBG, cu aspect de dublu contur.

b. ME

– evidențiază monocite în contact cu depozitele subendoteliale și intraluminale, fiind implicate în degradarea acestora. În stadiile tardive, apare scleroză mezangială în zona centrală a lobulilor glomerulari (GN lobulară). Caracteristică, în special la cei cu semne de afectare sistemică, este vasculita arterelor renale medii și mici, cu infiltrat perivascular cu

monocite înlocuit tardiv prin fibroză perivasculară.

c. Imunofluorescența evidențiază – în cazul sindromului nefritic acut – depozite neregulate segmentare, parietale, în ansele periferice, așezate subendotelial. În stadiile cronice se evidențiază depozite granulare intense, difuze în ansele periferice, conținând IgM, IgG, C_3, ceea ce sugerează că depozitele sunt crioglobuline atrase sau precipitate la acest nivel. IgM pot fi observate și în interstițiu.

Patogenie

Tulburarea primară din CME tip II este producția de factor reumatoid IgM monoclonal; boala este inclusă în cadrul afecțiunilor limfoproliferative. Manifestările bolii sunt urmarea depozitării în țesuturi a acestor complexe imune IgM/IgG. GN crioglobulinemică este un prototip al unei GN mediate prin CI. La nivel glomerular, crioglobulinele activează CI care leagă C. CI stimulează sinteza monocitară a IL-1, care contribuie la procesul inflamator local.

Teorii privind rolul crioglobulinelor în producerea GN crioglobulinemice:

– precipitarea locală a crioglobulinelor datorită concentrării mari de crioglobuline la nivel endocapilar, secundare procesului de ultrafiltrare glomerulară; acest mecanism pare să intervină la bolnavii la care se evidențiază acumulare masivă de crioglobuline intraluminal, cu prezența exclusivă de „trombi intraluminali".

– este posibil ca IgG policlonale, de care se leagă IgM monoclonale, să fie deja legate de un antigen și să formeze CI, astfel încât IgM monoclonale să acționeze ca un anticorp anticomplex imun; exemple: anticorpii antivirus hepatitic B, antivirus Epstein-Barr, antivirus hepatitic C; rolul acestor anticorpi virali nu este încă definit, dar este posibil ca o infecție virală să joace rol de trigger în activarea unei clone de celule B care să producă factorul reumatoid IgM.

Tratament

Apariția insuficienței renale rapid progresive impune terapie agresivă; aceasta are următoarele scopuri:

– blocarea formării de noi crioglobuline de către clona specifică de limfocite B care produce FR monoclonal IgM;

– controlul inflamației renale și a reacției sistemice;

– îndepărtarea din circulație a crioglobulinelor, pentru a evita depunerea în continuare a depozitelor în lumenul glomerular și în pereții vaselor sanguine.

Primele două scopuri se pot atinge prin administrarea combinată de glucocortocoizi și citotoxice: puls-terapie cu metilprednisolon 1 g i.v./zi (timp de 3 zile consecutiv) urmat de administrare per os 0,5 - 0,7 mg/kg/zi prednison asociat cu ciclofosfamidă 2 - 3 mg/ kg/zi, cel puțin 3 luni.

Pentru cel de al treilea scop: plasmafereză, de obicei asociată cu imunosupresive.

La pacienții cu simptome renale și/sau sistemice severe se poate administra prednison 0,3 - 0,5 mg/kg/zi timp de 6 luni - 1 an; la acesta se poate adăuga ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi, când semnele de vasculită sistemică sunt foarte severe. În celelalte situații, tratamentul este doar simptomatic, vizând în special HTA.

De viitor este utilizarea α-interferonului, considerat ca necesar la toți bolnavii cu CME, independent de prezența și de severitatea afectării renale. Evidențierea unei infecții cu virus hepatitic C la mulți bolnavi este încă un argument în favoarea utilizării de droguri antivirale, cum este interferonul. Se folosesc doze mari de α-interferon: 2 - 10 milioane unități de 3 ori pe săptămână, timp de 2 - 12 luni.

Rinichiul în sarcoidoză

Generalități

Sarcoidoza este o afecțiune granulomatoasă diseminată, de etiologie necunoscută. Granuloamele sunt formate din celule gigante epitelioide și multinucleate înconjurate de limfocite (predominant CD_8) și macrofage. Cele mai afectate organe sunt: plămânul, pielea, ficatul, ochii, ganglionii limfatici, glandele parotide, oasele și rinichii.

Interesarea rinichiului poate fi secundară infiltrării granulomatoase interstițiale, dezvoltării unei glomerulopatii, hiperglobulinemiei, hipercalcemiei de lungă durată sau hipercalciuriei cu dezvoltarea nefrocalcinozei.

Afectarea renală

Infiltrarea granulomatoasă tubulointerstițială

– poate produce, ocazional, insuficiență renală.

Sedimentul urinar este nespecific, dar frecvent apare piurie; proteinuria este mică, de tip tubular; capacitatea de concentrare și de acidifiere este mult diminuată.

Rinichii sunt de dimensiuni normale sau crescute. Scintigrama cu galiu evidențiază o captare crescută și neregulată, cea cu technețiu-DMSA (acid dimercaptosuccinic) arată captare neregulată.

Biopsia renală evidențiază prezența de granuloame epitelioide necazeoase tipice care nu conțin bacili acido-alcoolorezistenți, cu prezența de celule gigante, fără leziuni de vasculită necrotizantă. Acestea regresează sub tratament corticoid de lungă durată.

Nefrocalcinoză și/sau nefrolitiază

Tulburările metabolismului calciului din sarcoidoză pot duce la hipercalcemie, hipercalciurie, nefrocalcinoză, nefrolitiază, uropatie obstructivă, infecții de tract urinar și IRC. Defectul principal este fie creșterea sensibilității la vitamina 1,25 $(OH)_2D$, fie creșterea sintezei de $1,25(OH)_2D$ la nivelul granulomului sarcoidotic; nivelul sanguin al $1,25(OH)_2D$ este crescut, ceea ce determină creșterea absorbției intestinale a calciului cu supresia secreției de PTH și hipercalciurie.

Tratamentul hipercalcemiei și hipercalciuriei din sarcoidoză se face cu prednison 10 mg/zi. Expunerea prelungită la soare sau radiații ultraviolete crește sinteza de $1,25(OH)_2D$ și agravează hipercalcemia.

Când hipercalcemia este foarte severă (Ca seric peste 14 mg/dl), RFG scade prin efectul proteinelor contractile asupra mezangiului. Poliuria apare din cauza scăderii capacității de concentrare.

Hiperglobulinemia și tulburările de acidifiere

Mulți bolnavi cu sarcoidoză dezvoltă gammopatii monoclonale cu hiperglobulinemie severă; uneori, se poate asocia o formă de acidoză tubulară distală, în care capacitatea de acidifiere maximală este scăzută; aceasta se datorează fie efectului direct al creșterii nivelului seric de globuline, fie, secundar, afectării tubulointerstițiale. Scăderea capacității de acidifiere urinară și scăderea excreției de citrați predispune la cristalizarea oxalatului și a fosfatului de calciu și la nefrolitiază.

Glomerulopatia sarcoidotică

De obicei, se manifestă clinic prin sindrom nefrotic. Din punct de vedere histologic, pot apărea: glomerulopatie membranoasă, GN proliferativă difuză endocapilară, glomeruloscleroză segmentară și focală, leziuni minime, amiloidoză, GN cu crescenturi; modificările histologice din fiecare tip de glomerulopatie sarcoidotică nu diferă de cele din glomerulopatiile primare. Afectarea glomerulară din sarcoidoză pare a fi mediată prin complexe imune, deși antigenul și anticorpii nu sunt cunoscuți. Pacienții cu sarcoidoză prezintă tulburări ale imunității umorale (hipergamaglobulinemie, crioglobulinemie, antiglobuline crescute, diferiți anticorpi, CIC) și ale imunității celulare (anergie la diferiți antigeni microbieni, scăderea răspunsului la fitohemaglutinină, limfocitopenie T).

Manifestările extrarenale din sarcoidoză

- afectarea pulmonară poate îmbrăca aspect de infiltrate interstițiale difuze, fibroză pulmonară cu dezvoltarea de chisturi, bule, obstrucție de căi aeriene (asemănător emfizemului pulmonar), cu scăderea capacității pulmonare totale, creșterea volumului rezidual;
- afectarea ganglionară: adenopatii care pot produce uneori uropatie obstructivă și stenoză de arteră renală cu HTA;
- afectare oculară: uveită, iridociclită, coriorelinită;
- mărirea parotidei;
- afectarea cutanată: leziuni papulonodulare ferme, eritem nodos, lupus pernio;
- hepato- și splenomegalie;
- afectarea hipotalamusului sau/și a hipofizei pot duce la diabet insipid;
- tulburări de conducere cardiacă, aritmii;
- afectarea glandelor salivare și lacrimale, cu creșterea volumului lor;
- paralizii de nervi cranieni, în special n. facial;
- osteoarticular: leziuni osteolitice, în special ale falangelor, semnificând localizarea granuloamelor la acest nivel; poliartrită;
- paraclinic: hipercalcemie, hiperglobulinemie prin activarea policlonală a celulelor B, scăderea imunității celulare.

Amiloidoza nu apare niciodată în sarcoidoză, nici după o evoluție îndelungată.

Tratament

Tratamentul sarcoidozei depinde de tipul și de severitatea afectării organelor.

Uveita severă, afectarea pulmonară severă, afectarea SNC, hipercalcemia, insuficiența renală sunt indicații pentru tratament agresiv. Pentru afectarea renală:

– tratamentul hipercalcemiei cu prednison 10 - 20 mg/zi; se vor evita diureticele;
– nefrita interstițială sau glomerulonefrita necesită doze mari de glucocorticoizi;
– în caz de glomerulonefrită crescentică: imunosupresive.

Rinichiul în paraproteinemii

Mielomul multiplu (MM)

Generalități

MM este o afecțiune malignă a plasmocitelor, caracterizată prin producerea și secreția anormală a unei clone de proteine imunoglobulinice unice sau de lanțuri ușoare sau grele de Ig (paraproteine). În 1% dintre cazuri, aceste proteine nu se secretă și ele nu apar în sânge sau urină.

Plasmocitomul sau mielomul se dezvoltă în măduva hematogenă și, ocazional, extramedular. MM este mai frecvent la vârsnici.

Clinic

– Debutul clasic al MM este cu simptome osoase: dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoporoză difuză.
– Când MM coexistă cu disfuncție renală tubulară, pe primul plan stau osteomalacia și pseudofracturile. Caracteristic: arii de osteoliză fără reacție osteoblastică.
– La o masă tumorală de peste 10 - 12 celule apare de obicei o anemie normocromă, normocitară, care este accentuată de disfuncția renală, malnutriție, cașexie.
– Alte modificări hematologice: leucopenie, trombocitopenie, hemoliză. Frecvent, apare hipogamaglobulinemie, incidența sa variind cu tipul de proteină anormală produsă; este mai marcată în boala lanțurilor ușoare (se secretă numai lanțuri ușoare neatașate de lanțuri grele de Ig); VSH este normală în aceste cazuri. Scăderea nivelului seric al Ig policlonale normale este determinată fie de creșterea catabolizării lor, fie de creșterea volumului plasmatic; unii pacienți au fagocite mononucleare circulante care alterează capacitatea celulelor B normale de a secreta sau produce Ig normale. Din cauza hipogamaglobulinemiei, malnutriției, cașexiei, insuficienței renale, infecția este cauza cea mai frecventă de deces a acestor bolnavi.

Uneori, diagnosticul de MM se stabilește prin biopsie renală; debutul unui MM poate fi cu IRC progresivă, SN, proteinurie izolată, IRA, proteinurie și hematurie.

Diagnostic

Tulburările electrolitice din ser pot oferi indicii pentru diagnosticul de MM:

a. pseudohipernatremia apare deoarece, în prezența unor cantități crescute de proteine circulante, apa totală per volum de ser este scăzută; corecția fracțiunii din ser din care apa a fost înlocuită de proteine evidențiază o natremie normală. Osmolaritatea plasmatică corectată la acești bolnavi este normală. Diferența dintre osmolaritatea măsurată și cea calculată este reprezentată de „gaura osmolară“ și prezența sa este utilă pentru diagnosticarea pseudohipernatremiei;

Incidența insuficienței renale este determinată de tipul de plasmocite (tabelul III).

b. MM se poate însoți de o „gaură anionică“ diminuată, deoarece, cantități mari de Ig care posedă încărcătură electrostatică pozitivă tind să reducă gaura anionică normală prin creșterea anionilor neutralizanți. Gaura anionică poate scădea sub 5 mEq/l (normal 12 mEq/l), mai ales la bolnavii cu MM tip IgG; este normală la cei cu MM tip IgA (la aceștia, proteinele anormale sunt încărcate electronegativ la pH-ul fiziologic, atrăgând cationii și ducând la creșterea găurii anionice, dar, datorită hipoalbuminemiei concomitente, valorile găurii anionice sunt menținute în limita normalului);

c. hipercupremia (cu apariția inelului Keyser-Fleisher-like) se datorează creșterii legării cuprului de proteinele anormale din sânge;

d. hipercalcemia este tulburarea cea mai frecventă; proteinele mielomatoase pot lega calciul, producând sindrom de pseudohipercalcemie cu Ca^{2+} seric ionizat normal și Ca^{2+} total crescut; alteori, proteinele mielomatoase leagă fosfați, producând o falsă hiperfosfatemie.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv și clasificarea MM se bazează pe identificarea și cuantificarea moleculelor de Ig anormale produse de clona neoplazică. Aceasta se poate face prin electroforeză serică sau urinară. Determinarea cantitativă a Ig anormale este cel mai bun indiciu al progresiei bolii și al răspunsului la tratament.

Tratament

Tratamentul sarcoidozei depinde de tipul şi de severitatea afectării organelor.

Uveita severă, afectarea pulmonară severă, afectarea SNC, hipercalcemia, insuficienţa renală sunt indicaţii pentru tratament agresiv. Pentru afectarea renală:

– tratamentul hipercalcemiei cu prednison 10 - 20 mg/zi; se vor evita diureticele;
– nefrita interstiţială sau glomerulonefrita necesită doze mari de glucocorticoizi;
– în caz de glomerulonefrită crescentică: imunosupresive.

Rinichiul în paraproteinemii

Mielomul multiplu (MM)

Generalităţi

MM este o afecţiune malignă a plasmocitelor, caracterizată prin producerea şi secreţia anormală a unei clone de proteine imunoglobulinice unice sau de lanţuri uşoare sau grele de Ig (paraproteine). În 1% dintre cazuri, aceste proteine nu se secretă şi ele nu apar în sânge sau urină.

Plasmocitomul sau mielomul se dezvoltă în măduva hematogenă şi, ocazional, extramedular. MM este mai frecvent la vârsnici.

Clinic

– Debutul clasic al MM este cu simptome osoase: dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoporoză difuză.
– Când MM coexistă cu disfuncţie renală tubulară, pe primul plan stau osteomalacia şi pseudofracturile. Caracteristic: arii de osteoliză fără reacţie osteoblastică.
– La o masă tumorală de peste 10 - 12 celule apare de obicei o anemie normocromă, normocitară, care este accentuată de disfuncţia renală, malnutriţie, caşexie.
– Alte modificări hematologice: leucopenie, trombocitopenie, hemoliză. Frecvent, apare hipogamaglobulinemie, incidenţa sa variind cu tipul de proteină anormală produsă; este mai marcată în boala lanţurilor uşoare (se secretă numai lanţuri uşoare neataşate de lanţuri grele de Ig); VSH este normală în aceste cazuri. Scăderea nivelului seric al Ig policlonale normale este determinată fie de creşterea catabolizării lor, fie de creşterea volumului plasmatic; unii pacienţi au fagocite mononucleare circulante care alterează capacitatea celulelor B normale de a secreta sau produce Ig normale. Din cauza hipogamaglobulinemiei, malnutriţiei, caşexiei, insuficienţei renale, infecţia este cauza cea mai frecventă de deces a acestor bolnavi.

Uneori, diagnosticul de MM se stabileşte prin biopsie renală; debutul unui MM poate fi cu IRC progresivă, SN, proteinurie izolată, IRA, proteinurie şi hematurie.

Diagnostic

Tulburările electrolitice din ser pot oferi indicii pentru diagnosticul de MM:

a. pseudohipernatremia apare deoarece, în prezenţa unor cantităţi crescute de proteine circulante, apa totală per volum de ser este scăzută; corecţia fracţiunii din ser din care apa a fost înlocuită de proteine evidenţiază o natremie normală. Osmolaritatea plasmatică corectată la aceşti bolnavi este normală. Diferenţa dintre osmolaritatea măsurată şi cea calculată este reprezentată de „gaura osmolară" şi prezenţa sa este utilă pentru diagnosticarea pseudohipernatremiei;

Incidenţa insuficienţei renale este determinată de tipul de plasmocite (tabelul III).

b. MM se poate însoţi de o „gaură anionică" diminuată, deoarece, cantităţi mari de Ig care posedă încărcătură electrostatică pozitivă tind să reducă gaura anionică normală prin creşterea anionilor neutralizanţi. Gaura anionică poate scădea sub 5 mEq/l (normal 12 mEq/l), mai ales la bolnavii cu MM tip IgG; este normală la cei cu MM tip IgA (la aceştia, proteinele anormale sunt încărcate electronegativ la pH-ul fiziologic, atrăgând cationii şi ducând la creşterea găurii anionice, dar, datorită hipoalbuminemiei concomitente, valorile găurii anionice sunt menţinute în limita normalului);

c. hipercupremia (cu apariţia inelului Keyser-Fleisher-like) se datorează creşterii legării cuprului de proteinele anormale din sânge;

d. hipercalcemia este tulburarea cea mai frecventă; proteinele mielomatoase pot lega calciul, producând sindrom de pseudohipercalcemie cu Ca^{2+} seric ionizat normal şi Ca^{2+} total crescut; alteori, proteinele mielomatoase leagă fosfaţi, producând o falsă hiperfosfatemie.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv şi clasificarea MM se bazează pe identificarea şi cuantificarea moleculelor de Ig anormale produse de clona neoplazică. Aceasta se poate face prin electroforeză serică sau urinară. Determinarea cantitativă a Ig anormale este cel mai bun indiciu al progresiei bolii şi al răspunsului la tratament.

Tabelul III: Clasificarea paraproteinemiilor

	Prevalență (%)	Lanțuri ușoare asociate	Proteinurie Bence Jones(%)	IR(%)	Clinică
MM cu IgG	50	k > λ	60	40	Agregate circulante de IgG3; cea mai frecventă; Prognostic bun.
MM cu IgA	20	idem	70	60	Polimeri circulanți; hipercalcemie; plasmocitoame extramedulare.
MM cu IgM (macroglob. W)	12	idem	70	20	Sindrom de hipervâscozitate; multe organe infiltrate; limfocite plasmocitoide în MO.
MM cu IgD	4	idem	90	90	Electroforeză serică normală; diagnostic prin IF; infiltrare de organe.
MM cu IgE	1	idem	70		Plasmocite circulante (leucemie plasmocitară)
MM cu lanțuri ușoare	10	idem	100	80	Boală osoasă severă; hipogama. policlonală; proteinemie B-J la debutul insuficienței renale.
Boala lanțurilor grele	<1	k ?	doar lanțuri m	rar	Plasmocite vacuolate în MO; prezentare limfom-like
Amiloidoză primară (AL)	<1	λ >k	30	40	Neoplasm cu plasmocite.
Gamopatie monoclonală cu semnificație nedeterminată	3	k > λ	10	rară	Pot dezvolta în evoluție neoplasm sau amiloidoză.

Proteina Bence-Jones este caracteristică MM; aceasta posedă caractere specifice de solubilitate: la 60°C precipită și redevine solubilă prin încălzire la 100°C. Proteina Bence Jones reprezintă lanțurile ușoare de Ig care apar în urină. Lanțuri ușoare policlonale pot apărea în mod normal în urină, la o concentrație de aproximativ 2,5 micrograme/ml. La bolnavii cu gamopatii monoclonale de semnificație nedeterminată, concentrația lanțurilor ușoare variază între 0,02 și 0,5 mg/ml; la cei cu MM sau macroglobulinemie Waldenström: 0,02 - 11,8 mg/ml.

Cauzele proteinuriei Bence-Jones:
– MM;
– amiloidoza tip AL;
– boala lanțurilor ușoare;
– macroglobulinemia Waldenström;
– boala lanțurilor grele;
– gamapatii monoclonale;
– boli cronice limfoproliferative;
– tratamentul cu rifampicină.

Depozite renale de lanțuri ușoare monoclonale pot fi evidențiate la biopsia renală în absența detectării paraproteinei în sânge sau în urină; în aceste cazuri, biopsia medulară cu imunofenotipare pune diagnosticul de MM chiar atunci când celelalte investigații dau rezultate ambigue. Prezența de plasmocite circulante peste 20% din celulele noneritroide, mai ales când sunt bizare, vacuolare, multinucleate susține diagnosticul de MM. Există însă cazuri, când și biopsia medulară este negativă; aceasta nu exclude posibilitatea existenței unei populații de celule medulare producătoare de lanțuri ușoare care se depozitează la nivel renal și conduc la insuficiență renală. În timp, la acești bolnavi tabloul clinic de MM devine complet.

Afectarea renală din MM

Orice compartiment renal poate fi afectat de depunerea de lanțuri ușoare, deoarece rinichiul joacă rol major în îndepărtarea lor din circulație. Lanțurile ușoare de Ig sunt filtrate glomerular, apoi se reabsorb la nivel proximal unde sunt catabolizate, iar aminoacizii rezultați se reîntorc în circulație. Când procesele de reabsorbție ajung la saturație, lanțurile ușoare ajung în fluidul distal și se elimină prin urină. Administrarea parenterală de lanțuri ușoare, în experimentele pe animale, a dus la producerea unor leziuni tubulare, glomerulare și vasculare identice cu cele evidențiate la oameni. Foarte rar, se constată concomitența mai multor

tipuri de leziuni. În plus, unii pacienți pot excreta cantități crescute de lanțuri ușoare monoclonale fără nici o disfuncție renală. Tipul de leziune renală depinde de proprietățile fizicochimice ale proteinelor excretate. Deși structural sunt similare, fiecare dintre lanțurile ușoare este o moleculă unică, distinctă. Aceste caracteristici dau nefrotoxicitatea proprie fiecărui tip de proteină (exemplu: proteinele Bence Jones ce duc la formarea de cilindri au punct izoelectric peste 5,1).

Tipuri de leziuni renale din MM:

a. Glomerulopatii

(1) Amiloidoza tip AL;

(2) Boala depozitelor granulare de lanțuri ușoare;

(3) GN fibrilară (membranoasă monotipică).

b. Leziuni tubulointerstițiale

(1) Sindrom Fanconi;

(2) Necroză tubulară proximală (necroză tululară acută);

(3) Nefropatie cilindrurică (rinichiul mielomatos);

(4) Nefropatie tubulointerstițială.

c. Leziuni vasculare

d. Proteinurie Bence Jones asimptomatică

e. Nefropatie hipercalcemică

f. Sindrom de hipervâscozitate

g. Pielonefrite

h. Infiltrate cu celule neoplazice

i. Nefropatie obstructivă

a. Glomerulopatii

Lanțurile ușoare pot polimeriza formând amiloidul AL sau se pot depozita nemodificate ca material dens, granular.

ME – evidențiază amiloidul ca fibrile neramificate, cu diametrul de 8 - 10 nm, localizate în mezangiu și/sau în regiunile subepiteliale. Pentru apariția depozitului de amiloid în glomerul este necesară și prezența amiloidului glicoproteic P, care nu face parte din fibrilele de amiloid, dar le leagă și este o componentă a MBG normale.

Depozitele granulare de lanțuri ușoare apar în mezangiu și/sau în spațiul subendotelial; ele conțin lanțuri ușoare intacte și fragmentate; nu conțin amiloid P. Amiloidul se colorează verzui cu roșu de Congo în lumină polarizată. Depozitele granulare sunt formate în special, din lanțuri ușoare k, în timp ce amiloidul este format din lanțuri λ. Aceste 2 leziuni pot coexista și pot apărea și în alte organe: cord, ficat, nervi, vase sanguine.

În fazele precoce, aspectul clasic al ambelor leziuni este de glomerulopatie nodulară, asemănătoare celei cu leziuni minime (orice glomerulopatie cu LM care nu evoluează ca un SN corticosensibil trebuie suspectată de MM). În fazele avansate produc o glomerulopatie tipică neinflamatorie, neproliferativă. Rar, depozitele granulare pot produce o glomerulopatie proliferativă.

b. Leziunile tubulointerstițiale

– sunt de 3 tipuri:

(1) Leziunea TCP cu sindrom Fanconi; mecanism: acumularea proteinei Bence-Jones toxice în sistemul endolizozomal; uneori, tabloul este de necroză tubulară acută, secundară polimerizării lanțurilor ușoare în citoplasma celulelor tubulare proximale.

(2) Nefropatie cilindrurică (rinichiul mielomatos) este o NTI neinflamatorie determinată de formarea de cilindri de lanțuri ușoare în nefronul distal; cilindrii apar datorită coagregării lanțurilor ușoare cu glicoproteina Tamm-Horsfall. Glicoproteina T-H este sintetizată exclusiv de celulele ramurii ascendente groase a ansei Henle; proteina Bence-Jones se leagă de o porțiune comună posterioară a glicoproteinei T-H, apoi coagregă, ducând la ocluzia lumenului tubular cu apariția obstrucției intranefronice și a tabloului clinic de IRA. În formarea cilindrilor este esențială porțiunea carbohidrată a glicoproteinei T-H; colchicina, care îndepărtează această porțiune, previne, în studiile experimentale, formarea cilindrilor. Coagregarea T-H + lanțuri ușoare depinde de mediul ionic, precum și de proprietățile fizicochimice ale lanțurilor ușoare: nu toate lanțurile ușoare duc la formarea de cilindri. Creșterea concentrației de NaCl sau de Ca^{2+} crește coagregarea, ca și furosemidul. Un flux tubular încetinit la nivel distal stimulează, de asemenea, procesul (în cazurile cu hipovolemie).

(3) Al 3-lea tip de afectare tubulointerstițială este o leziune inflamatorie care mimează NTI acută. Se caracterizează prin infiltrate inflamatorii, inclusiv cu eozinofile, asociate cu leziuni active tubulare prin depozite de lanțuri ușoare dispuse de-a lungul MBT.

c. Leziuni vasculare

Depozite vasculare de lanțuri ușoare apar de obicei, în asociere cu afectarea glomerulară; sunt localizate în peretele arteriolelor și al arterelor de calibru mic și mediu, cu apariția de vasculopatii proliferative sau neproliferative. Leziunile vasculare contribuie la deteriorarea funcției renale.

d. Hipercalcemia și nefropatia hipercalcemică

Hipercalcemia este secundară creșterii resorbției osoase, determinate de factori activatori ai osteoclastelor, care sunt citokine produse de celulele neoplazice. La unii bolnavi cu nivel seric al Ig anormale foarte crescut, Ca^{2+} total seric este crescut prin legarea Ca^{2+} de globuline, dar Ca^{2+} ionic rămâne normal; această hipercalcemie nu necesită tratament.

Hipercalcemia, prin manifestările sale (greață, vărsături, pierdere renală de sare, depleție de volum) duce la creșterea azotemiei.

Puncția biopsie renală la bolnavii cu MM la care coexistă insuficiență renală și hipercalcemia evidențiază formarea extensivă de cilindri proteinoși, depozite calcice, necroze epiteliale. Aceasta indică faptul că proteinele Bence-Jones, deshidratarea, precum și disfuncția tubulară (produsă de depozitele de calciu) pot produce necroză tubulară acută și IRA.

Administrarea de soluții saline corectează hipercalcemia; se recomandă furosemid la bolnavii euvolemici sau hipovolemici, întrucât poate diminua nefrotoxicitatea lanțurilor ușoare (deși crește și el excreția calciului).

În cazurile de MM cu hipercalcemie tratamentul se face cu repleție de volum și corticoizi (prednison 60 mg/zi). În cazurile severe (Ca seric > 16 mg/dl) se administrează mithramicin 25 micrograme/kg, care normalizează calcemia în 24 - 36 de ore, cu menținerea ei la valori normale timp de 1 săptămână. Nitratul de galium sau bifosfonații, eficace în terapia hipercalcemiei, sunt nefrotoxici și trebuie administrați numai la bolnavii euvolemici.

e. IRA în MM

Bolnavii cu MM pot dezvolta IRA după UIV deoarece substanțele de contrast reduc pasager FSR și RFG, cu precipitarea proteinei Tamm-Horsfall; unele substanțe de contrast sunt uricozurice și pot duce la precipitarea de urați în rinichi. Deshidratarea potențează dezvoltarea IRA. UIV este contraindicată la bolnavii cu MM.

f. Nefropatia hiperuricemică

Hiperuricemia din MM rezultă din turnover-ul tumoral crescut, spontan sau secundar tratamentului. Spre deosebire de limfoame și leucemii, nefropatia urică este mai rară în MM. Tratamentul se face cu allopurinol, alcalinizarea urinii, hidratare.

g. Pielonefrita

Infecțiile sunt cauza cea mai frecventă de deces în MM; infecțiile urinare sunt cele mai frecvente. Factorii predispozanți sunt: hipogamaglobulinemia, vezica neurologică, hipertrofia de prostată cu uropatie obstructivă, sondajul vezical.

h. Nefropatia obstructivă

Poate apărea secundar:
- depozitelor de amiloid ureterale;
- nefrolitiazei;
- necrozei papilare;
- formării de cilindrii proteinoși în pelvisul renal;
- vezicii neurologice, secundare leziunilor medulare sau leziunilor nervoase rezultate din colapsul vertebral.

Evoluție. Tratament

În lipsa tratamentului, boala renală determinată de lanțurile ușoare evoluează progresiv către insuficiență renală. În depunerile granulare de lanțuri ușoare, evoluția este de tip GN rapid progresivă către uremie; aspectul de tip GN nodulară are prognosticul cel mai sever.

Tratamentul constă în oprirea producției de lanțuri ușoare prin tratament cu chimioterapice: melfalan și prednison; acestea reduc proteinuria și ameliorează sindromul nefrotic. Majoritatea glomerulopatiilor din MM sunt rezistente la tratamentul chimioterapic, dar evoluția inexorabilă spre IRC justifică încercarea terapiei chimioterapice, mai ales la creatinină serică sub 2 mg/dl.

Scăderea concentrației Ig anormale îmbunătățește funcția renală în rinichiul mielomatos, dar nu modifică leziunile glomerulare.

Este necesară evitarea factorilor care agravează nefrotoxicitatea lanțurilor ușoare: hipercalcemia, urini acide, furosemid, substanțe iodate de contrast, AINS.

Prin tratament, durata medie de supraviețuire a bolnavilor cu MM și IRC ușoară este de circa 20 luni; la creatinină > 2 mg/dl, rata de supraviețuire scade la 4,3 luni.

Cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu IRC este infecția.

În caz de uremie se inițiază HD sau CAPD. Transplantul renal trebuie luat în discuție numai la bolnavii fără manifestări extrarenale timp de cel puțin 1 an. La bolnavii cu depozite granulare de lanțuri ușoare, poate apărea recidiva bolii pe grefă.

Macroglobulinemia Waldenström (MW)

Generalități

MW este o afecțiune neoplazică distinctă de MM, cu originea în celule B mai imature. Se comportă clinic mai mult ca un limfom, majoritatea manifestărilor sale fiind secundare infiltrării diverselor organe și hipervâscozității sanguine. Celula

malignă – un limfocit plasmocitoid mare – are capacitatea de a produce și secreta IgM monoclonale (macroglobuline); unele din Ig se comportă ca crioglobuline, producând semne și simptome criopatice. Simptomele cele mai severe sunt determinate de macroglobulinele anormale circulante: semne de hipervâscozitate și hipervolemie, apărute de la debutul bolii (diateză hemoragică, tulburări neurologice, tulburări cardiace). Nu apar leziuni osteolitice.

Afectarea renală

Apare în 1/3 din cazuri prin:
- infiltrare renală cu celule limfocitoide;
- sindrom de hipervâscozitate;
- amiloidoză;
- glomerulonefrită mediată imun;
- depozite glomerulare nespecifice de IgM.

Deși proteinuria Bence Jones poate fi detectată prin metode imunologice în peste 90% din cazuri, rinichiul mielomatos apare foarte rar.

a. Infiltrarea cu celule limfocitoide – apare în 1/3 - 1/2 din cazuri. Când se asociază amiloidoza, este evidentă nefromegalia bilaterală. Apariția IgM în urină permite diagnosticul. La bolnavii cu infiltrare neoplazică masivă, pot apărea celule neoplazice în urină.

b. Sindrom de hipervâscozitate

(1) Semnele sindromului de hipervâscozitate apar la toți bolnavii cu MW.

(2) Caracteristic: creșterea vâscozității sanguine și creșterea volemiei produc stază și încetinirea circulației sanguine, distensia patului capilar, hipercoagulabilitate.

(3) Clinic: defecte de concentrare urinară, azotemie, hematurie. Rar IRA sau evoluție către IRC.

(4) Diagnosticul pozitiv se pune prin măsurarea vâscozității sanguine „relative", dar aceasta nu se corelează cu concentrația Ig anormale din sânge; discrepanța se datorează:
- agregabilității;
- polimerizării;
- crioprecipitabilității;
- formării de euglobuline in vitro.

(5) Tratamentul de urgență constă în plasmafereză cu îndepărtarea de cantități mari de macroglobuline prin următoarele metode:
- flebotomie 500 ml sânge și centrifugarea 5 minute la 5000 rpm;
- folosirea unui separator de celule.

Plasmafereza se continuă până la scăderea vâscozității sanguine la un nivel acceptabil. Ca tratament de întreținere: agenți alchilanți + prednison.

c. Glomerulopatie mediată imun

Spre deosebire de MM, apare destul de frecvent în MW, sub formă de:
- nefrită prin complexe imune asociată cu crioglobuline;
- depozite masive subendoteliale de IgM;
- o formă particulară: glomerulonefrită membranoasă atipică cu depozite organizate de IgG monoclonale.

d. Amiloidoza tip AL apare mult mai rar decât în MM. Prognosticul este sever, dar boala poate regresa sub tratament chimioterapic.

Rinichiul în boli cutanate

Leziuni tegumentare pot apărea în relație cu afecțiuni renale într-una dintre următoarele circumstanțe:

a) Leziunea cutanată face parte din tabloul clinic al unei boli sistemice, heredofamiliale, infecțioase sau face parte din efectele secundare renale și cutanate ale anumitor droguri (tabelul IV).

b) Leziunile cutanate sunt primare și domină tabloul clinic, iar afectarea renală apare ocazional și este de importanță mai mică:

1. Psoriazis – este o afecțiune cutanată cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin creșterea ratei turn-over-ului celulelor epidermului, cu formarea de plăci acoperite de scuame argintii, în special pe scalp, coate, genunchi. În cazurile severe, producția de acid uric este foarte crescută, cu creșterea uricemiei și a uricozuriei, ceea ce predispune la gută și nefrolitiază. Uneori, secundar amiloidozei secundare, poate apărea glomeruloscleroză focală și nefropatie cu IgA.

2. Eritemul multiform se caracterizează prin erupție autolimitativă pe piele și mucoase; în formele severe afectează regiuni mari ale pielii, precum și mucoasa orală și cea vaginală (sindrom Stevens-Johnson). Poate apărea după diferite infecții bacteriene, fungice, cu protozoare; se poate manifesta ca afectare cutanată în cadrul neoplaziilor sau bolilor de colagen (LES) sau survine după o reacție alergică la un anumit medicament (sulfonamide); poate fi idiopatică. Biopsia de piele evidențiază vasculită limfocitică asociind depozite de IgG, IgM și C_3 în vasele dermului. Afectarea renală este foarte rară și ușoară și se manifestă prin hematurie și proteinurie mică. Foarte rar, se poate produce o GN proliferativă sau IRA secundară necrozei tubulare acute din cadrul sindromului Stevens-Johnson.

Tabelul IV: Leziuni cutanate de cauză generală sau medicamentoasă

Boala	Manifestări cutanate
Boli sistemice	
– purpura Henoch-Schönlein	purpură palpabilă.
– poliangeite	purpură palpabilă; necroză ischemică; urticarie
– poliartrită reumatoidă	noduli subcutanați; necroză ischemică.
– sclerodermie	îngroșarea dermului; fenomene Raynaud; telangiectazie.
– boala mixtă a țesutului conjunctiv	îngroșarea dermului; fenomene Raynaud.
– LES	variate: maculare, maculopapulare, purpurice, buloase, rash malar în „fluture", leziuni atrofice, alopecie, fotosensibilizare.
– crioglobulinemii	purpură; necroze cutanate.
– amiloidoză	papule, noduli, purpură.
– sarcoidoză	lupus pernio, papule sau plăci sarcoide, eritem nodos.
– gută	tofi gutoși.
– diabet zaharat	necroză lipoidică, xantoame.
– purpura trombotică trombocitopenică	purpură.
– sindrom Sjögren	purpură palpabilă.
– micosis fungoid	infiltrarea pielii, eritem al pielii.
Boli heredofamiliale	
– boala Fabry	angiokeratoame ale scrotului, trunchiului, anhidroză.
– sindromul Nail-patella	onicodisplazie.
– cistinoza	hipopigmentare.
– lipodistrofia parțială	achantozis nigricans.
– scleroza tuberoasă	adenom sebaceu.
– sindrom Alport	ihtioză, dermatită eczematoidă.
– anemie falciformă	ulcere ischemice.
– neurofibromatoză (feocromocitom)	aspect café-au-lait, fibroame cutanate.
Boli infecțioase	
– GN poststreptococice	impetigo, scabie, erizipel, purpură.
– enocardita infecțioasă	noduli osler, leziunile Janeway, hemoragii în așchie, peteșii, purpură.
– afecțiuni virale (varicelă, pojar)	rash maculopapular.
– hepatita B	icter, rash maculopapular.
– bacteriemie stafilococică	abcese cutanate, necroliză epidermică, eritem difuz.
– lepră	îngroșarea dermului, hipoalgezie, autoamputații, eritem nodos.
– sifilis secundar	rash maculopapular.
– SIDA	sindrom Kaposi.
Medicamente	
– nefrita interstițială acută de hipersensibilizare (meticilină)	rash maculopapular.
– hidrocarburi halogenate	icter.
– intoxicația cu paracetamol	icter.
– intoxicația cu mercur	acrodinie, dishidroză.
– tratament cu săruri de aur	rash maculopapular.
– tratament cu penicilamină	rash maculopapular.

3. Necroliza epidermică toxică (boala Lyell) se caracterizează prin eritem difuz cu detașarea epidermului. Apare secundar infecțiilor virale sau bacteriene, alergiei medicamentoase sau unei boli neoplazice subiacente. Infecția stafilococică se poate asocia cu șoc toxic care, la rândul său, poate produce eritem difuz, bule și IRA. Afectarea renală survine rar, este ușoară, manifestată numai prin hematurie sau proteinurie ușoară. Poate apărea GN membranoasă sau proliferativă cu sindrom nefrotic și/sau insuficiență renală.

4. Dermatita atopică este o afecțiune cronică, intens pruriginoasă, asociată rinitei alergice, febrei de fân sau astmului. Leziunile apar pe tegumentele flexorilor membrelor superioare și inferioare și se pot generaliza. Este semnalată o predispoziție genetică. Leziunile renale cele mai frecvente sunt leziunile minime cu sindrom nefrotic rezistent la corticosteroizi; acești bolnavi au frecvent HLA-

B12. Cauza poate fi alergia la proteinele din lapte (atât dermatita, cât şi sindromul nefrotic se remit prin dietă fără lapte).

5. Sindromul Gardner-Diamond este o afecţiune rară, caracterizată prin atacuri de leziuni pruriginoase dureroase. Apare în special la femei, după un stress psihic. Unii bolnavi au teste cutanate pozitive la eritrocitele autologe şi boala este considerată a se datora sensibilizării la eritrocitele proprii. Se pot forma CIC; uneori evoluează ca nefropatia membranoasă cu depozite glomerulare de complexe antigen eritrocitar - anticorp.

6. Micosis fungoid – afecţiune neoplazică determinată de infiltrarea cutanată cu limfocite T neoplazice; se asociază cu eritem generalizat şi papule ferme şi noduli; poate coexista nefropatia cu IgA.

7. Boala Kimura (hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofilie) este o afecţiune rară, asociată cu noduli subcutanaţi (de obicei în jurul capului şi gâtului) şi eozinofilie sanguină. Apare la orientali între 20 şi 40 de ani. Leziunile subcutanate evidenţiază hiperplazie limfoidă, proliferare angioidă şi eozinofilie tisulară. Afectarea renală, manifestată prin proteinurie şi sindrom nefrotic, se poate datora: leziunilor minime, GN membranoase, GN mezangiale proliferative, glomerulosclerozei segmentale şi focale.

8. Boala Behçet: afecţiune sistemică caracterizată prin ulceraţii dureroase ale mucoasei bucale, tractului gastrointestinal şi regiunii genitale, panuveită, vasculită retiniană, afectare neurologică tranzitorie, eritem nodos, artrite seronegative, ocluzii arteriale sau venoase, purpură. Afectarea renală este gravă, sub formă de GN proliferativă şi/sau crescentică.

Rinichiul în vasculite

Criterii ale clasificării vasculitelor

1. În funcţie de mărimea vaselor afectate: (tabelul V);
2. În funcţie de prezenţa sau absenţa granuloamelor: (tabelul VI);
3. În unele cazuri, debutul vasculitelor poate fi precipitat de:

- infecţii:
  - streptococi;
  - hepatita B, C;
  - otita medie;
  - sifilis.
- medicamente:
  - penicilină;
  - allopurinol;
  - AINS;
  - săruri de aur;
  - sulfonamide;
  - arsenicale;
  - clorotiazidă;
  - hidantoină;
  - iod;
  - carbamazepină;
  - glibenclamid.
- neoplazii:
  - leucemie cu celule păroase;
  - alte leucemii;
  - alte boli limfoproliferative;
  - tumori solide rare.
- boli imune:
  - sindrom Behçet;
  - LES;
  - artrită reumatoidă;
  - hipocomplementemie;
  - crioglobulinemia mixtă esenţială (tip II);
  - sindrom Sjögren;
  - boala serului.

În vasculitele renale ale vaselor mici, rareori, se găseşte o afecţiune sau boală asociată; vasculitele vaselor mari se pot asocia cu hepatită B.

Generalităţi

Vasculitele vaselor mari (aortă şi ramurile principale)

Arterita (temporală) cu celule gigante – este o arterită granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale, cu sediul predilect pentru ramurile extracraniene ale arterei carotide. Frecvent, afectează artera temporală. Apare la pacienţii > 50 de ani şi se asociază cu polimialgia reumatică.

Arterita Takayashu – inflamaţie granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale. Apare la pacienţii < 50 ani.

Vasculitele vaselor medii (principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare, mezenterice).

Poliarterita nodoasă – inflamaţie necrotizantă a arterelor mijlocii şi mici fără GN sau vasculite în arteriole, capilare sau venule. Frecvent, apare afectarea arterelor renale.

Boala Kawasaki – arterita arterelor mari, mijlocii şi mici, asociată cu limfadenopatie cutanată. Foarte frecvent, sunt afectate artrele coronare. Pot fi afectate şi aorta şi sistemul venos. Apare frecvent, la copii. Afectează vasele parenchimului renal.

Tabelul V: Clasificarea vasculitelor în funcție de calibrul vaselor afectate

	Aorta	Ramuri aortice	Artere medii	Artere mici	Arteriole	Capilare	Venule	Vene
Vasculite ale vaselor mici								
• Primare								
– Angeita de hipersensibilizare	-	-	-	-	-	+	++	-
– Purpura anafilactoidă	-	-	-	-	-	+	++	-
– Vasculită urticariană	-	-	-	-	-	+	++	-
– Eritem multiform	-	-	-	-	-	+	++	-
• Secundare								
– Vasculita postinfecțioasă	-	-	-	+	+	+	++	-
– Crioglobulinemie mixtă	-	-	-	+	+	+	++	-
– Artrita reumatoidă	-	-	-	+	+	+	++	+
– LES	-	-	-	+	+	+	++	+
– Sindrom Sjögren	-	-	+	+	+	+	++	+
Poliarterite								
– G. Wegener	-	-	+	+	+	+	++	+
– Sindrom Churg Strauss	-	-	+	+	+	+	++	+
– Granulomatoza limfomatoidă	-	-	+	+	-	-	-	+
– Sindrom Behçet	-	+	+	+	+	+	++	+
– Arterita cu celule gigante	+	+	+	+	+	-	-	-
– PAN	-	+-	++	++	+	-	-	-
– B. Kawasaki	-	++	+	-	-	-	-	-
– B. Takayashu	++	++	+	-	-	-	-	-

Vasculitele vaselor mici (arterelor distale, care se continuă cu arteriole: arterele renale arcuate și interlobulare):

vasculită necrozantă a vaselor mici și medii, asociată cu astm bronșic și eozinofilie. ANCA prezenți.

Tabelul VI: Clasificarea vasculitelor în funcție de prezența/absența granuloamelor

	Granuloame	
Mărimea vaselor	*Da*	*Nu*
Mici	Granulomatoza Wegener	Poliangeita microscopică
		Purpura Henoch-Schönlein
Medii	Sindrom Churg Strauss	Poliarterita clasică
Mari		Arterita cu celule gigante
		Sindrom Takayashu
		B. Kawasaki

Granulomatoza Wegener – inflamație granulomatoasă care implică tractul respirator și vasculita necrozantă a vaselor mici și medii: capilare, venule, arteriole și artere. Frecvent, apare GN necrotică. ANCA prezenți.

Sindromul Churg-Strauss – inflamație granulomatoasă și eozinofilică a tractului respirator cu

Purpura Henoch-Schönlein – vasculită cu depozite imune, predominant IgA, a vaselor mici: capilare, venule sau arteriole. Tipic: afectare cutanată, intestinală și glomerulară; se asociază cu artralgii și artrite.

Poliangeita (poliarterita) microscopică – vasculită necrozantă cu depozite imune reduse sau

fără depozite imune, care afectează vasele mici (capilare, arteriole sau venule). Poate fi prezentă și arterita necrozantă a arterelor mici și medii. Foarte frecvent, apare GN necrotică. Afectează capilarele pulmonare. ANCA prezenți.

Crioglobulinemia esențială – vasculită cu depozite crioglobulinemice în vasele mici și cu crioglobulinemie glomerulară și cutanată.

Angeita cutanată leucocitoclastică – angeită cutanată izolată, fără vasculită sistemică sau GN.

Cu excepția angeitei cutanate, celelalte vasculite ale vaselor mici se pot însoți de GN și se pot manifesta ca sindroame reno-pulmonare.

În vasculitele vaselor mari și medii, foarte rar apar GN sau infarcte renale (în PAN).

În ultimii ani, s-a evidențiat așa-numita glomerulonefrită pauciimună, crescentică, idiopatică și relația ei cu vasculitele:
- ambele prezintă prodroame cu scădere ponderală, febră, mialgii;
- histologic și imunologic sunt identice;
- unii pacienți, care inițial au numai vasculită limitată la nivel renal, dezvoltă ulterior vasculită sistemică tipică;
- ambele sunt, în majoritate, ANCA pozitive.

Patogenia vasculitelor

Etiopatogenia vasculitelor sistemice fiind necunoscută, s-au emis mai multe ipoteze privind mecanismele care participă la producerea lor.

Vasculite mediate prin complexe imune
- purpura Henoch-Schönlein;
- vasculita crioglobulinemică;
- vasculita lupică;
- vasculita din boala serului;
- vasculita prin CI indusă de infecții.

Imunohistologic – complexe imune (IgG și C) localizate în peretele vascular.

Prezența Ac legați de Ag în peretele vascular activează mediatorii inflamației (complement, sistemul coagulării și fibrinolizei, sistemul kininelor), care atrag și activează neutrofilele și monocitele. Leucocitele astfel activate eliberează enzime litice și generează metaboliți toxici ai O_2, care conduc la inflamație necrozantă a peretelui vascular. Exemplul tipic este cel al purpurei Henoch-Schönlein.

Vasculite mediate prin atac direct al anticorpilor
- sindromul Goodpasture (Ac anti-MB);
- boala Kawasaki (Ac anti-endoteliali).

Același eveniment inflamator final se obține și prin acțiunea Ac care se leagă de antigenele, care sunt componente integrale ale pereților vasculari. Exempul tipic este cel al sindromului Goodpasture.

Vasculite asociate și/sau mediate de ANCA
- granulomatoza Wegener;
- poliangeita microscopică;
- sindrom Churg-Strauss.

Deoarece acest grup de vasculite nu are o evidență imunohistologică a CI sau a acțiunii directe a Ac, a fost numit grupul vasculitelor pauciimune. Datorită asocierii acestora cu prezența ANCA (Ac anti-citoplasmă neutrofilă), s-a presupus ca mecanism patogenic, activarea leucocitară indusă de acești Ac. ANCA sunt Ac direcționați împotriva Ag țintă specifice fiecărei vasculite.

În granulomatoza Wegener, ținta este o proteinază 3 granulară neutrofilară, iar Ac sunt ANCA-C. În alte vasculite (ex.: poliangeita microscopică) pattern-ul Ac este de tip perinuclear (ANCA-P), ținta fiind heterogenă: mieloperoxidaza, elastaza, lactoferina, alte Ag citoplasmatice.

ANCA sunt capabili să activeze PMN cu secreția de agenți proinflamatori. Infecțiile eliberează enzime intracelulare, care reacționează cu ANCA. O alternativă a acestei ipoteze este aceea, că mieloperoxidaza sau alți cationi țintă intracelulari ies din celulă și se fixează de celulele endoteliale, cu fixarea ulterioară a ANCA și formarea de CI *in situ*. Contraargumentele acestei ipoteze sunt:
- cu excepția vasculitelor cutanate leucocitoclastice, vasculitele nu sunt afecțiuni acute cu infiltrare neutrofilă predominantă, ci afecțiuni cronice cu infiltrare de celule T și monocite;
- nici chiar în cazurile acute nu există depozite imune de IgG în vasele afectate, care ar reprezenta ANCA;
- nu s-a demonstrat prezența de mieloperoxidază sau proteinază 3 libere în țesuturi.

Vasculite mediate celular
- rejetul vascular celular al allogrefelor (prin celule T);
- arterita temporală;
- arterita Takayashu.

O teorie, care încearcă să unifice ipotezele ANCA și cea celulară, sugerează că celulele T sunt îndreptate împotriva proteinelor granulare leucocitare, care sunt majoritatea cationice și se leagă de MBG, pe pereții vaselor din interstițiu și glomeruli.

Manifestările clinice ale vasculitelor cu interesare renală

Majoritatea vasculitelor vaselor mici apar la vârste adulte sau la bătrâni, mai frecvent la sexul masculin; face excepție purpura Henoch-Schönlein, care apare mai frecvent la copii. Majoritatea vasculitelor cu afectare renală sunt vasculite ale vase-

lor mici (arteriole, capilare); circa 1/3 au granulomatoză Wegener, 1-2% au boala Churg Strauss și o minoritate are purpură Henoch-Scönlein; restul este reprezentat de poliangeitele microscopice.

Principalele caracteristici clinice ale vasculitelor:

- febră; mialgii; artralgii;
- manifestări cutanate: purpură, urticarie, vezicule, ulcere, hemoragii „în așchie";
- manifestări pulmonare: astm, hemoragii pulmonare, pneumonii, colaps traheal;
- afectare neurologică: neuropatii periferice, AVC;
- manifestări gastrointestinale: ulcere orale, sângerări, ulcerații și infarctizări de intestin, pancreatită acută;
- manifestări cardiovasculare: HTA, insuficiență aortică, gangrene periferice;
- ochi: uveite, cecitate tranzitorie;
- afectare renală: hematurie/proteinurie, insuficiență renală, prostatită, obstrucție, dureri testiculare.

Cele mai afectate organe în asociere cu interesarea renală sunt: pielea, plămânii, articulațiile, ochii, SNC. Manifestările extrarenale pot preceda cu luni sau ani de zile afectarea renală. Uneori, afectarea rinichiului poate să nu apară; de exemplu, granulomatoza Wegener se poate manifesta numai prin granuloame subglotice și leziuni pulmonare solitare sau multiple și după mulți ani, chiar decenii, poate apărea și afectarea renală.

HTA severă apare foarte rar în vasculitele mici și aceasta permite distincția dintre nefrita vasculitică și nefrita cu componentă proliferativă sau infiltrativă la nivelul glomerulului, în care HTA este întotdeauna prezentă, precum și de vasculita vaselor mari (clasica poliarterită nodoasă).

Diagnosticul vasculitelor

- suspiciunea de vasculită sistemică – semne sau simptome ale inflamației (febră, artralgii, mialgii, scădere ponderală);
- încadrarea într-una din clase (vasculite ale vaselor mari, medii, mici);
- leziuni histologice – granulomatoase sau necrozante;
- leziuni imunohistologice – depozite imune sau pauciimune;
- date de laborator specifice – titrul ANCA, IgA tisulare, crioglobuline serice.

Diagnosticul este relativ facil în fața coexistenței nefrită + artralgii/purpură/uveită. Mai dificilă este situația, în care apare o boală renală aparent primară; în prezența scăderii ponderale, mialgiilor, febrei, VSH crescută, poate fi suspectată vasculita.

Diagnosticul diferențial al vasculitelor se face cu:

- boala ateroembolică;
- endocardita infecțioasă și mixomul atrial cu embolism;
- infecții: meningococemie, ricketsii, febră tifoidă; LES, sarcoidoza, leucemii, nefrita interstițială acută de hipersensibilizare, sindrom Goodpasture.

Sindromul Goodpasture nu se însoțește de purpură și nici de prodroamele vasculitelor.

În cazul bolii Churg Strauss (deși aceasta afectează rar rinichiul) este necesar diagnosticul diferențial cu sindromul Degos (papuloza atrofică malignă), boala Weber-Christian, sindromul de hipereozinofilie.

În ceea ce privește ANCA, prezența lor este esențială pentru diagnostic, dar aceștia pot lipsi după tratamente imunosupresive anterioare.

Angiografia viscerală sau renală are utilitate mică în diagnosticul unei vasculite a vaselor mici, dar în vasculitele vaselor mari poate evidenția anevrisme mici, caracteristice.

Biopsia renală este valoroasă în diagnosticarea unei vasculite. Biopsia leziunilor nazale (atunci când se suspectează granulomatoza Wegener) este adesea inutilă, evidențiind doar țesut necrotic și putând chiar întârzia diagnosticul; biopsia pulmonară din leziuni poate fi de valoare mai mare.

Paraclinica în vasculitele renale

Radiologia

Modificările pulmonare pot varia de la umbre noduloreticulare la aspectul de hemoragie pulmonară difuză. Necroza leziunilor din granulomatoza Wegener duce la formarea de cavități cu pereți subțiri (spre deosebire de pereții groși ai cavităților din leziunile infecțioase); se pot asocia colaps sau stenoze traheale, distrucție osoasă peri și în sinusurile nazale.

Hematologic:

- anemie normocromă normocitară;
- în majoritatea cazurilor: leucocitoză cu neutrofilie; în boala Churg Strauss apare eozinofilie;
- trombocitele sunt în număr crescut, în special în granulomatoza Wegener;
- VSH crescută;
- teste de coagulare normale.

Biochimie

- albumină serică scăzută, chiar în prezența unei proteinurii mici (datorită redistribuției albuminei în spațiul extravascular prin capilarită difuză);
- teste hepatice normale;

– Ca seric poate fi crescut datorită creşterii activităţii 1-α-hidroxilazei în macrofagele ce formează ţesutul granulomatos.

Teste funcţionale renale

– prezenţa de cilindri hematici, sediment urinar „telescopat", hematurie, proteinurie mică (aproape niciodată de rang nefrotic), creşterea retenţiei azotate, scăderea RFG. Circa 15 - 40% din bolnavii cu vasculite mici ce afectează rinichiul, necesită dializă. O cauză rară de insuficienţă renală este obstrucţia ureterală.

Teste imunologice

– Ig serice sunt normale, cu excepţia bolii Churg Strauss, în care IgE sunt crescute;
– complementul seric este normal, cu excepţia vasculitelor ce complică LES, crioglobulinemiilor, vasculitelor cutanate hipocomplementemice;
– sunt prezente antiglobuline (factori reumatoizi), dar în titru scăzut;
– complexe imune circulante;
– ANCA sunt utili pentru diferenţierea vasculitelor pe vase mici; 90% din pacienţii cu granulomatoză Wegener activă (netratată) au ANCA-C; 80% din pacienţi cu poliangeită microscopică au fie ANCA-C, fie ANCA-P; pacienţii cu Churg Strauss au ANCA-P.

Anatomie patologică

Leziunea comună tuturor vasculitelor ce afectează rinichiul este glomerulonefrita focală necrotizantă (fără prezenţa de depozite imune glomerulare, infiltrate sau proliferare glomerulară), asociată cu formarea de crescenturi; afectează 40 - 100% din glomeruli. Leziunile se pot afla în diferite stadii de evoluţie. Există o corelaţie între creatinina serică şi extinderea formării crescenturilor.

La unii bolnavi, apar depozite imune intraglomerulare, asociate uneori cu proliferare mezangială sau infiltrare celulară – în nefropatia cu IgA, în purpura Henoch-Schönlein.

În crioglobulinemia mixtă, esenţială (tip II) apar agregate masive subendoteliale de IgM sau IgG; în LES se decelează depozite de complement şi izotipuri Ig; în vasculitele din unele infecţii sau neoplazii pot apărea depozite imune în glomerul.

Se descriu frecvent infiltrate interstiţiale în asociere cu glomerulonefrită crescentică severă. În afecţiunile Wegener apar granuloame sau glomerulonefrite granulomatoase.

Vasele renale extraglomerulare pot fi normale; în 1/3 - 1/2 din cazuri suferă procese de vasculită arteriolară: inflamaţie cu infiltrat perivascular, cu puţine polimorfonucleare, majoritatea celulelor fiind limfocite T (în special, CD_4) şi monocite/macrofage; aceasta se asociază cu necroza parietală, cu pierderea laminei externe şi interne cu trecerea proteinelor plasmatice în peretele vascular şi în ţesutul perivascular; rupturile vasculare sunt excentrice, afectând doar o parte din circumferinţă şi fiind limitate pe secţiune longitudinală. La nivelul vaselor mari se formează anevrisme.

Vasculitele renale pot afecta şi tractul urinar, în special ureterele şi prostata, dând naştere la prostatită granulomatoasă şi uropatie obstructivă.

Tratamentul vasculitelor renale

1. Prednison 1 mg/kg/zi în timpul fazei acute a vasculitei, urmat de reducerea dozelor până la o valoare de întreţinere, care este menţinută până la 5 ani.

Este util în:
– purpura Henoch-Schönlein, atunci când există dureri abdominale datorate vasculitei intestinale (fiind o vasculită autolimitată, este suficient tratamentul cu AINS);
– în vasculita crioglobulinemică cu inflamaţie vasculară severă;
– formele uşoare ale vasculitelor vaselor mici (PAN cutanată, granulomatoza Wegener, limitată la afectarea tractului respirator).

Nu este indicat în boala Kawasaki, deoarece agravează afecţiunea coronariană.

2. Metilprednisolon (în perioada de inducţie a tratamentului, urmat de administrarea de prednison în tratamentul de întreţinere) 1 g/zi i.v., 3 zile consecutiv. Se foloseşte în formele severe de boală (creatininemie crescută sau necesitatea începerii dializei):
– în GN severă din purpura Henoch-Schönlein;
– în vasculitele vaselor mici.

3. Ciclofosfamida se administrează în tratamentul de inducţie (10 - 12 săptămâni) în funcţie de creatininemie şi de numărul de leucocite. Tratamentul nu trebuie prelungit, din cauza riscului de efecte secundare. Tratamentul de întreţinere se continuă cu azatioprină asociată cu prednison. Se administrează în:
– GN din purpura Henoch-Schönlein;
– vasculita criglobulinemică cu inflamaţie vasculară severă;
– vasculitele vaselor mici;
– în forma severă a arteritei Takayashu sau în cazul toxicităţii cortizonice.

4. AINS se folosesc mai ales în purpura Henoch-Schönlein şi se asociază frecvent cu gamaglobuline administrate i.v. în doze mari:
– în GNRP din vasculitele vaselor mici;
– în boala Kawasaki este suficientă administrarea gamaglobulinelor pentru controlul

manifestărilor inflamatorii, pentru prevenirea trombozelor și întârzierea afectării coronariene (> 90% dintre pacienți au rezoluție completă).

5. α-interferonul este util în vasculitele crioglobulinemice produse de hepatita C.

6. Plasmafereza se folosește mai ales la pacienții cu IRC avansată (creatininemie > 5mg/dl sau necesitatea inițierii dializiei), 7-10 schimburi de 4 litri/zi; mai este utilă în:

- GN din purpura Henoch-Schönlein;
- vasculitele crioglobulinemice severe;
- GNRP din vasculitele vaselor mici.

Tratamentul de întreținere (prednison +/- azatioprină), care durează circa 5 ani, se poate sista la pacienții cu ANCA negativi, cu funcție renală stabilă, fără proteinurie ori cu proteinurie mică sau cu sediment urinar inactiv. Inițial se oprește azatioprina, apoi prednisonul pe o perioadă de mai multe luni, cu urmărirea titrului ANCA în această perioadă.

Evoluție

Recuperarea funcției renale, sub tratament, se face după o perioadă destul de lungă (1-2 ani uneori), timp în care pacientul poate necesita dializă; regula este însă recuperarea în câteva săptămâni. Pe măsură ce funcția renală se îmbunătățește, spre deosebire de faza inițială, poate apărea proteinurie masivă cu apariția SN; frecvent, proteinuria diminuă în timp chiar fără o modificare a tratamentului și poate dispărea. La cei cu proteinurie persistentă, IEC pot fi utili.

Sub tratament, majoritatea pacienților cu vasculite renale mor sau recuperează, așa încât doar 10 - 15% ajung în faza de uremie, necesitând dializă sau transplant renal; există însă posibilitatea recrudescenței vasculitei pe grefa renală.

Amiloidoza renală

Termenul de amiloidoză este morfopatologic, desemnând o diversitate de afecțiuni infiltrative cronice, caracterizate prin prezența depozitelor extracelulare de proteine fibrilare insolubile. Diferențierea se face pe baza structurii imunochimice a materialului amiloid.

Amiloidul este constituit din fibrile (proteine subunitare; tipul de fibrile constituie baza clasificării biochimice a amiloidozei), componentul amiloidic P, glicozaminoglicani și compuși anorganici.

1. Proteina subunitară AL = porțiunea N-terminală a lanțurilor ușoare – este prezentă în amiloidoza primitivă și în amiloidoza din gamopatiile monoclonale; rezultă din clivarea proteolitică a imunoglobulinelor; este sintetizată în limfo-plasmocite.

2. Proteina subunitară AA = Apo - LP din HDL – prezentă în amiloidoza reactivă și în cea din boala periodică; este sintetizată în hepatocite sub controlul IL-1.

3. Proteina subunitară AF = prealbumină cu substituția valinei cu metionină în poziția 30 – identificată în amiloidoza sistemică senilă.

4. Beta 2 microglobulina – întâlnită în amiloidoza hemodializaților cronici.

Există trăsături comune ale fibrilelor proteice din toate tipurile de boală:

- la examinarea prin difracție de raze X apar lanțuri pliate tip β;
- în ME au configurație fibrilară neramificată;
- în examinare sub lumină polarizată, după colorare cu roșu Congo, prezintă birefringență verde;
- depozitele sunt asociate cu agregate de glicozaminoglicani și component P (formațiuni inelare dispuse în toate tipurile de amiloid);
- fibrilele sunt rezistente la degradare și solubilizare enzimatică.

Diagnosticul de amiloidoză este suspectat în prezența datelor clinice sugestive și certificat pe baza rezultatului biopsiei, al cărei sediu de prelevare este controversat:

- în amiloidoza AL și AA, biopsia țesutului subcutanat este pozitivă în 70 - 80% din cazuri, iar biopsia de măduvă osoasă în 50% din cazuri;
- biopsia rectală oferă rezultate pozitive în 73% din prelevări;
- sensibilitatea biopsiei renale la pacienți cu proteinurie poate atinge 100%; riscul major de sângerare, care restrânge indicațiile biopsiei hepatice, este neglijabil în cazul biopsiei renale;
- alte sedii pentru biopsiere sunt țesutul cutanat și gingia, mucoasa gastrică și cea a intestinului subțire;
- analiza țesutului sinovial obținut după decompresii chirurgicale în sindroamele de tunel carpian oferă întotdeauna rezultate pozitive. (tabelul VII).

Investigațiile neinvazive care pot sugera diagnosticul de amiloidoză

1. electroforeza și imunelectroforeza proteinelor serice: decelează în două treimi din cazuri prezența unei paraproteine monoclonale sugestive, iar examinarea concomitentă a urinei crește incidența la 86%;

2. efectuarea unei ecografii bidimensionale diagnostichează deseori prezenţa de amiloid cardiac;
3. prezenţa corpilor Howell-Jolly în frotiul sângelui periferic denotă implicarea splenică;
4. scintigrafia poate detecta depozitele de amiloid; în timp ce studiile cu Tc^{99m} au fost abandonate datorită lipsei de specificitate, azi sunt utilizate scanările cu P marcat cu I^{123} sau $\beta_2$microglobulina marcată radioactiv.

Amiloidoza renală poate apărea în lipsa unei boli preexistente evidente (amiloidoză primară), fiind caracterizată de prezenţa fibrilelor proteice tip AL sau ca afecţiune secundară renală în stări inflamatorii, imune, infecţioase, neoplazice – acumulare de fibrile proteice de tip AA.

Tabelul VII: Clasificarea amiloidozei

Clasificare istorică	Componenta moleculară majoră	Afectare glomerulară
Primară		
– asociată cu mielom multiplu	Ig cu lanţuri uşoare	+
– fără discrazia celulelor plasmatice		+
Secundară		
– asociată cu infecţii cronice, boli imune, inflamatorii, neoplazii	Amiloid seric A Apolipoproteină (AA)	+
Beta 2 microglobulina		
– hemodializa de lungă durată	β2 microglobulina	-
Heredofamilială		
• Varietăţi nefropatice		
– febra mediteraneană familială	AA	+
– Muckle-Wells	?	+
– Ostertaag	?	+
– Zalin	Apolipoproteina A1	+
• Varietăţi neuropatice		
– tipul I Japonez, Portughez, Suedez	Met^{30} prealbumina	-
– tipul II German, Elveţian, Indiana, Maryland	Gly^{49}/Ile^{33} prealbumina	-
– tipul III Englez, Irlandez, Scoţian, Iowa	Apolipoproteina A1 Gly^{76} ? Arg^{26}	-
– tipul IV Finlanda	Gelsolin	+
– Danez	Met^{110}prealbumina	-
– Apalaşian	Ala^{60}prealbumină	-
– Islandez	Cystatin C	-
– Trisomia 21, angiopatia amiloidă cerebrală olandeză, Boala Alzheimer	β -proteina Alzheimer	
Boli endocrine		
– Diabet zaharat tip II	Polipeptid insular	-
– Carcinom medular tiroidian	Calcitonină	-
Senilă		
– Cardiacă	Prealbumină	-
– Atrială izolată	Peptid natriuretic atrial	-
– Cerebrală	A4 sau B	-
Localizată	Ig cu lanţuri uşoare	-

AMILOIDOZA PRIMARĂ – caracteristici clinice şi paraclinice

Procesul primar este reprezentat de acumularea la nivel tisular a unui material format din porţiunile NH_2-terminale ale regiunii variabile a lanţurilor Ig uşoare (AL), presupus a fi produs de o anumită populaţie monoclonală de plasmocite. Concentraţia crescută a plasmocitelor la nivelul frotiurilor de măduvă osoasă face uneori dificil diagnosticul diferenţial cu mielomul multiplu, care asociază şi el depozite de fibrile proteice de acelaşi tip AL (se suspectează amiloidoza atunci când numărul plasmocitelor nu depăşeşte 25%,

proteina monoclonală urinară și serică este prezentă în cantități mici și nu există anemie, hipercalcemie sau liză osoasă asociate).

Apare cu frecvență crescută la sexul masculin; vârsta medie de apariție este 60 de ani, fiind raportate cazuri și sub 40 de ani.

Suspiciunea clinică se pune în prezența unei afectări pluriorganice, cele mai frecvent afectate sedii fiind la nivel renal (50%), cardiac (40%), tunel carpian (26%), sistem nervos periferic sau autonom (19%), hepatic (16%) și leziuni cutanate purpurice (5 - 15%).

Simptomele nespecifice sunt frecvent întâlnite: pierdere ponderală, astenie fizică, fatigabilitate.

Simptomul renal dominant este edemul: la 40% dintre pacienți, proteinuria este nefrotică, are grad mic de selectivitate (proteine plasmatice diverse și proteine monoclonale). Funcția renală este afectată la peste jumătate din pacienți, alterarea nefiind corelată cu importanța depozitelor glomerulare de amiloid. Sumarul de urină este necaracteristic. Alterări ale funcției tubulare renale pot produce acidoză tubulară sau diminuarea capacității renale de concentrare a urinei. Nefromegalia nu reprezintă o trăsătură caracteristică a bolii. Nivelurile colesterolului seric sunt inconstant crescute. HTA apare la 20 - 50% din bolnavi; hipotensiunea ortostatică este un simptom caracteristic, secundar afectării sistemului nervos autonom.

AMILOIDOZA SECUNDARĂ

Componenta majoră a depozitelor specifice amiloidozei secundare este o apolipoproteină, produs de clivaj al amiloidului seric A, a cărei sinteză este stimulată de interleukina-1, cu acumulare tisulară secundară mai multor stări patologice: infecții cronice, inflamații, dereglări imune, genetice și boli neoplazice.

Tabelul VIII: Cauzele amiloidozei secundare

a. Boli inflamatorii cronice	
	Artrita reumatoidă
	Spondilita anchilozantă
	Artrita psoriazică
	Sindrom Sjögren
	Sindrom Reiter
	Sindrom Behçet
	Artrita reumatoidă juvenilă
	Boala Wipple
	Boli inflamatorii intestinale
	LES (rar)
	Polimiozită
	Sclerodermie
	Arsuri de gradul III
	Arterita Takayashu
b. Boli familiale	
	Febra mediteraneană familială
	Glicogenoza tip Ib
	Astrocitom
c. Boli infecțioase cronice	
	Tuberculoză
	Osteomielită
	Paraplegie
	Abuz de heroină
	Bronșiectazii
	Lepră
	Sifilis
	Fibroză chistică
	SIDA
	Pielonefrita xantogranulomatoasă
d. Neoplazii	
	Mielom multiplu
	Boala Hodgkin
	Carcinom renal
	Carcinom medular tiroidian
	Macroglobulinemia Waldenström
	Cancer cervical uterin

Caracteristici clinice și paraclinice

La bolile infecțioase, citate clasic drept cauze majore ale amiloidozei secundare – sifilisul, tuberculoza, osteomielita, supurațiile bronho-pulmonare – se adaugă afecțiunile imune și inflamatorii cu evoluție îndelungată, de peste 20 de ani (exemplu: RAA).

Frecvent, bolnavul prezintă poliurie – consecință a depozitelor peritubulare de amiloid; hipertensiunea arterială lipsește; anemia și denutriția uremiei sunt mai grave decât în alte nefropatii, din cauza afecțiunii cauzale. Depunerea sistemică a amiloidului poate adăuga tabloului clinic un sindrom diareic cronic, insuficiență cardiacă, hepatosplenomegalie, macroglosie etc.

Paraclinic

- urinar: inițial nu sunt modificări, ulterior proteinurie neselectivă, care se accentuează devenind nefrotică; poliurie cu tulburări de concentrație a urinei; sediment urinar sărac, necaracteristic;
- sanguin: VSH și fibrinogen crescute; momentul instalării proteinuriei nefrotice se va însoți de hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, hiper $\alpha 2$ și β, dar fără dislipidemie; tulburări hidroelectrolitice și acidoză secundare acidozei tubulare renale. Proteina AA este un excelent marker al inflamației în bolile sistemice; creșterea nivelului seric al proteinei AA este corelat cu evolutivitatea bolii și cu scăderea clearance-ului de creatinină;
- imagistică: radiografia renală simplă arată nefromegalie; urografic – nefromegalie fără alte modificări semnificative; ecografic – nefromegalie cu ecodensitate crescută; scintigrafie – captare redusă a radiofarmaceuticului.

Amiloidoza heredofamilială

Din această categorie fac parte o serie de defecte cu transmitere autosomal dominantă, caracterizate, în majoritatea lor, prin prezența de depozite formate din molecule „prealbumine thyroxine - binding", denumite transtiretine și diferind între ele prin substituția unui singur aminoacid.

Manifestările clinice diferă mult, chiar în prezența unor depozite cu structură moleculară similară; deși sunt descrise două tipuri clinice distincte – forma nefropatică și forma neuropatică – afectarea renală este departe de a fi o excepție în toate formele de amiloidoză heredofamilială, implicând proteinurie de diverse grade și uneori, insuficiență renală.

Febra mediteraneană familială

Amiloidoza, secundară febrei mediteraneene familiale – boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă întâlnită în Turcia, Israel, Armenia, țările arabe – are o frecvență variabilă, evoluând totdeauna cu atingere glomerulară (proteinurie, uneori de tip nefrotic) și insuficiență renală.

Terapia acestui grup de afecțiuni este încă discutabilă.

Aspecte anatomopatologice

Macroscopic – clasic, nefromegalia este regulă; parenchimul este dur, corticala gălbuie, medulara nemodificată.

MO oferă aspecte asemănătoare în cele două forme de amiloidoză. Pentru detectarea stadiilor incipiente sunt necesare colorații speciale:

- depozitele colorate cu roșu Congo de la nivelul mezangiului și al peretelui capilarelor periferice dovedesc birefringență verde, atunci când sunt examinate în lumină polarizată;
- colorarea cu tioflavină-T produce fluorescență la examinarea sub raze ultraviolete.

Se pot detecta depozite amiloidice în mezangiu, îngroșări ale pereților vaselor, mici depozite nodulare ce proemină în lumenul vaselor și al ductelor colectoare; prezența depozitelor interstițiale asociază defecte de funcție tubulară, traduse prin diminuarea reabsorbției HCO_3^- sau/și diabet insipid nefrogen.

Colorația standard cu hematoxilin-eozină oferă date în stadiile mai avansate ale bolii, vizualizându-se depuneri mezangiale ale unui material eozinofil. Imaginea de glomeruli paucicelulari din stadiile severe impune diagnosticul diferențial cu glomeruloscleroza diabetică, boala lanțurilor ușoare, glomerulonefritele cronice nespecifice; îngroșarea pereților capilari necesită diferențierea de aspectul glomerulonefritei membranoase idiopatice. Se pot vizualiza cilindri de amiloid intratubulari. În varietatea familială Ostertaag, depozitele de amiloid sunt înconjurate de celule gigante.

ME este investigația ce oferă diagnosticul de certitudine al bolii, prin imaginea patognomonică a fibrilelor de amiloid fine, de 8 - 10 nm, dispuse neregulat sau în mănunchiuri, inițial pe fața endotelială a membranei bazale. Lipsa periodicității le diferențiază de fibrilele de colagen. Se găsesc izolate la nivelul mezangiului (în afectări minore) și pe versanții subepitelial și subendotelial ai MBG (afectări severe); în final, membrana bazală este înlocuită cu substanță amiloidă. În acest ultim stadiu se instalează faza nefrotică a bolii. Dispoziția fibrilară regulată aparține amiloidului tip AA, în timp ce depozitele granulare sunt mai des formate din amiloid tip AL.

Imunofluorescența nu oferă date necesare diagnosticului de certitudine. Imaginea este de mase intracapilare și mezangiale amorfe, slab co-

lorate; a fost detectată prezența de Ig, lanțuri ușoare, C_3, proteină AA și alte proteine serice (albumină, fibrinogen).

Patogeneză

Procesul patologic principal constă în depunerea de material amiloid, alcătuit din proteine cu structuri diferite, dar cu două caracteristici comune: birefringență verde la examinarea în lumină polarizată după colorare cu roșu Congo și configurație tip b la cristalografie cu raze X. În unele cazuri, cauza depunerii este hiperproducția de proteine specifice: depunerea de amiloid AL în mielomul multiplu, depunerea amiloidului AA provenit din sinteza crescută a apolipoproteinei de fază acută AA în amiloidoza secundară și febra familială mediteraneană, depozite de β2 microglobulină în amiloidoza asociată dializei; chiar și în aceste cazuri, este necesară intervenția unor factori favorizanți.

Alt grup patogenic este cel al depunerilor de prealbumine și transtiretine, la care cauza probabilă este abaterea (chiar minoră, cu un singur aminoacid) de la structura proteinelor normale, determinând modificări ale proprietăților fizicochimice ale moleculelor. În cazul depunerilor de β2microglobulină - amiloid, modificările structurale pot merge până la clivaje moleculare și procese de glicozilare, rezultând produși care stimulează secundar secreția TNFα și α IL-1, având și efect chemotactic pentru mononucleare; astfel, se acumulează depozite de proteine β2microglobulină, component P și glicozaminoglicani.

Diagnosticul diferențial

Sindromul nefrotic impur: absența hipertensiunii și a hematuriei;

Sindromul nefrotic pur: absența dislipidemiei, proteinurie neselectivă cu eventuale paraproteine, nefromegalie persistentă chiar și după instalarea retenției azotate, antecedente personale sugestive, evidențierea amiloidului prin puncție-biopsie;

Nefropatia mielomatoasă: poate însoți amiloidoza; sunt prezente modificări osoase, plasmocitoză, hiperproteinemie cu hipergamaglobulinemie monoclonală, mielogramă caracteristică, paraproteinurie.

Complicații

– sunt cele ale sindromului nefrotic (hemoragii, infecții), agravate de tarele biologice ale bolii care „a produs" amiloid.

Evoluție

Durata medie de supraviețuire a pacienților cu amiloidoză este de aproximativ 20 de luni, rata supraviețuirilor la 5 ani fiind în jur de 20%.

Elemente de prognostic nefavorabil sunt considerate:

– insuficiența cardiacă congestivă;
– nivel seric crescut al creatininei;
– prezența fibrozei interstițiale renale;
– proteinuria cu lanțuri λ (durată a supraviețuirii de 12 luni, față de 30 de luni în cazul lanțurilor k prezente în urină).

Principii de tratament

Schemele de tratament folosite includ prednison și agenți alkilanți, cu un mare risc (4%) de apariție a efectelor adverse majore: sindrom dismielopoietic sau leucemie francă. Speranța de viață nu este semnificativ crescută (89,4 luni la bolnavii ce fac parte din lotul redus ce răspunde favorabil la această terapie). Prezența insuficienței renale exclude șansele unui răspuns pozitiv, chiar și în cazul combinării prednisonului cu melphalan și colchicină.

Hemodializa sau dializa peritoneală instituite la pacienții cu amiloidoză primară oferă o supraviețuire limitată la 8 luni, cauza principală a decesului constituind-o complicațiile cardiace; în amiloidoza secundară, rezultatele hemodializei sunt net superioare.

Transplantul renal, efectuat la pacienții cu amiloidoză prezintă procent de recădere egal cu al bolnavilor transplantați pentru afecțiuni glomerulare primitive, succesul transplantului fiind limitat de reapariția amiloidozei pe rinichiul transplantat. Durata de supraviețuire este redusă postransplant în amiloidoza primară; eficiența tratamentului cu colchicină pentru diminuarea recurenței amiloidozei nu s-a dovedit a avea același efect ca în cazul transplantelor după amiloidoză secundară. Supraviețuirea grefei în amiloidoza secundară poate depăși 10 ani; impune administrarea unei doze zilnice de 1,5 mg colchicină, care nu are nici un efect curativ, ci doar profilactic.

Profilaxia este terapia bolilor de bază: antibiotice în stările infecțioase, rezecția neoplasmelor, administrarea colchicinei în cazul amiloidozei secundare febrei familiale mediteraneene. Dimetilsulfoxidul ar acționa prin fragmentarea fibrilelor în microfibrile pe care rinichiul le poate elimina; efectul este discutabil.

Drepanocitoza (Siclemia)

Termenul este folosit pentru a indica prezenţa fie a HbSS, fie a HbS împreună cu altă Hb anormală.

În siclemie pot apărea următoarele afectări renale:

1. Funcţionale
- hiperfiltrare glomerulară (precoce);
- defecte de concentrare urinară;
- tulburări de acidifiere urinară;
- alterarea excreţiei K;
- alterarea excreţiei acidului uric;
- alte tulburări de transport tubular (fosfaţi, Mg, Zn, $\beta_2$microglobuline, Na).

2. Clinice
- uşoară scădere a TA (la bolnavii fără glomerulopatii);
- HTA ca marker al IRC la bolnavii cu glomerulopatie;
- hipostenurie;
- enurezis;
- hematurie;
- necroză papilară;
- afectare glomerulară şi sindrom nefrotic;
- insuficienţă renală (IRA, IRC).

Patogenie

HbS polimerizează în timpul deoxigenării, cu creşterea vâscozităţii interne şi formarea unui gel, fapt ce determină forma neregulată, de seceră a eritrocitelor şi pierderea flexibilităţii lor. Acest proces este amplificat în anumite condiţii: presiune scăzută de oxigen, hipertonie plasmatică, pH scăzut. Deoarece aceste condiţii sunt îndeplinite la nivelul medularei, siclizarea apare la acest nivel. Funcţiile renale ce depind de o medulară şi o papilă normale sunt alterate în siclemie (capacitate de concentrare, de acidifiere, transportul K). Afectarea glomerulară este indirect legată de eritrocitele anormale.

Afectarea renală din siclemie

Hemodinamica renală

Modificările circulaţiei renale din siclemie depind de vârstă: FPR şi RFG pot fi peste normal la copii şi tineri, scad la valori normale în decada a 3-a şi sub normal ulterior. Fracţia de filtrare (FF) este scăzută, deoarece creşterea RFG este mai mică decât creşterea FPR.

Distribuţia FPR şi RFG crescute este neomogenă: din fazele precoce ale bolii apare o circulaţie medulară scăzută, asociată cu hiperfiltrare corticală; modificările sunt mai importante la cei cu HbSS decât la cei cu HbAS sau HbSC; această „papilectomie funcţională" sugerează că hipertonia medularei renale creşte siclizarea şi vâscozitatea sângelui şi scade fluxul sanguin medular.

Creşterea FPR şi RFG se datorează anemiei, creşterii volumului sanguin, acţiunii PG renale.

Tulburările circulatorii din siclemie (hiperfiltrare corticală glomerulară cu scăderea circulaţiei medularei) creează o situaţie ce favorizează formarea juxtamedulară de vene pelvice renale dilatate, ceea ce are ca rezultat hematuria. Hiperfiltrarea glomerulară poate duce în timp la glomeruloscleroză focală şi segmentală. Ataşarea eritrocitelor siclizate de endoteliu lezează celulele endoteliale. Prezenţa Hb libere scade eliberarea de oxid nitric (vasodilatator), care altfel ar reduce spasmul pe microvascularizaţia renală, favorizând astfel, ischemia renală şi progresia către insuficienţă renală.

Toate aceste procese sunt responsabile de aşa zisa „normalizare" a valorilor iniţial crescute ale hemodinamicii renale.

Tulburările capacităţii de concentrare urinară
- sunt cele mai caracteristice modificări funcţionale din siclemie, ducând la poliurie. Poliuria este de maxim 3 l/zi, manifestându-se ca enurezis sau tendinţă la deshidratare. Tulburările de concentrare apar încă de la naştere şi se corectează iniţial după transfuzii de sânge; ulterior, modificările sunt ireversibile. Scăderea capacităţii de concentrare urinară se datorează siclizării HbS în *vasa recta*, cu alterarea schimburilor în contracurent din medulara renală. Tulburarea este rezistentă la acţiunea ADH datorită scăderii tonicităţii medularei (nu datorită scăderii răspunsului tubului la ADH). Defectul de concentrare urinară este important în siclemie, pentru că bolnavii pot dezvolta crize de siclemie după reducerea aportului lichidian; deshidratarea trebuie evitată la aceşti bolnavi.

Tulburările echilibrului acido bazic şi de acidifiere renală
- acidoza metabolică apare foarte rar în siclemie şi tratamentul ei nu influenţează evoluţia bolii;
- majoritatea bolnavilor sunt incapabili de a-şi reduce pH-ul urinar sub 5,3 după o încărcare acidă; deoarece aceşti bolnavi nu au acidoză, sindromul se numeşte acidoză renală distală incompletă. Defectul se datorează scăderii excreţiei acidităţii titrabile. Nu necesită tratament;
- un număr mic de bolnavi poate prezenta acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică fie datorită stării de hipoaldosteronism

hiporeninemic (ATR tip IV), fie scăderii reabsorbției Na în tubii colectori, ceea ce creează un gradient nefavorabil pentru secreția hidrogenului și a potasiului.

Eliminarea renală a K

– este scăzută la bolnavii cu HbSS datorită „papilectomiei funcționale" (excreția K efectuându-se la nivel distal); hiperpotasemia este rară în absența IRC sau hipoaldosteronismului, ceea ce sugerează existența unui mecanism compensator extrarenal.

Eliminarea fosfaților și uraților

– la bolnavii cu siclemie și RFG normală sau crescută poate apărea hiperfosfatemie ușoară, datorită creșterii reabsorbției tubulare de fosfați secundare contracției de volum;
– creșterea turnoverului eritrocitelor sporește producția de acid uric; hiperuricemia apare doar la 1/3 din bolnavi: rinichiul se adaptează în sensul creșterii secreției tubulare de urați.

Alte tulburări tubulare

– creșterea excreției fracționate de zinc;
– creșterea reabsorbției proximale de $\beta_2$microglobulină.

Tensiunea arterială

TA este mai mică la bolnavii cu siclemie; apariția HTA este un marker de IRC.

Hematuria

Este manifestarea renală cea mai importantă în siclemie; tabloul tipic este de hematurie macroscopică indoloră, adesea cu origine în rinichiul stâng datorită dispoziției venoase anatomice, apărută după un efort minim sau după o infecție de căi respiratorii superioare; cheaguri de sânge pot produce obstrucție ureterală. În producerea hematuriei sunt implicate modificările anatomice ale vaselor renomedulare cu distorsionarea progresivă a *vasa recta*, ducând la ischemie medulară și angorjare sanguină corticală (hiperfiltrare), ceea ce favorizează formarea de capilare și vene pelvice dilatate care se pot rupe.

Tratamentul hematuriei constă în repaus la pat, hidratare; episoadele recurente de hematurie pot fi prevenite prin administrarea regulată de doze mici de furosemid; se mai poate utiliza acid epsilon aminocaproic. Foarte rar, este indicată nefrectomia pentru hematurie masivă, imposibil de stăpânit.

Necroza papilară renală (NPR)

NPR apare la 1/3 din bolnavi, în special la tineri. Evoluează ca IRA, septicemie, hematurie macroscopică sau obstrucție de tract urinar. Poate fi complet asimptomatică sau se manifestă ca hematurie macroscopică indoloră sau colică determinată de trecerea de cheaguri sau fragmente de papilă necrozate.

Forma medulară ușoară (necroza papilară parțială) este mai frecventă și implică doar vârful papilei, cu prezervarea restului structurii papilei.

Forma totală (necroza papilară totală) duce la pierderea întregii structuri fornix – calice.

UIV este metoda de elecție pentru diagnostic; ecografia are valoare limitată.

NPR din siclemie are prognostic bun, deoarece sunt afectate puține papile și afecțiunea evoluează lent; sunt afectați numai nefronii juxtamedulari cu prezervarea celor corticali și menținerea unei RFG normale; scăderea capacității de concentrare are tendința să limiteze extensia procesului ischemic.

IRA

Poate rezulta secundar:

– hipotensiunii/contracției de volum;
– septicemiei;
– siclizării intrarenale în timpul unei crize;
– infarctelor renale rezultate prin tromboze de artere renale;
– obstrucției prin cheaguri de sânge;
– mioglobinurii după efort fizic, stress, cu sau fără coagulare intravasculară diseminată.

Nefropatia siclemică și IRC

Deși termenul de nefropatie siclemică poate fi folosit pentru a desemna toate modificările rinichiului din siclemie, în practică se folosește pentru leziunile glomerulare.

Anatomie patologică

1. Macroscopic, rinichii sunt de dimensiuni normale sau crescute, cu suprafață externă neregulată și cu fine cicatrici; frecvent, apar hemoragii în submucoasa pelvisului, infarcte subcapsulare și necroză papilară.

2. MO – glomerulii sunt lărgiți, congestionați, iar interstițiul prezintă capilare destinse, uneori pline cu agregate de eritrocite siclizate. Glomeruloscleroza poate fi segmentală, focală sau difuză. Apar glomeruli coalescenți, fibroză interstițială, infarcte corticale, depozite proximale tubulare de fier. La unii bolnavi, se descriu modificări membranoproliferative, cu îngroșarea MBG și dedublare cu interpoziție parțială de mezangiu, proliferare celulară, creșterea matricei mezangiale.

3. ME evidențiază fuziunea pedicelelor, îngroșarea focală a MBG cu dedublare datorată interpoziției mezangiului. Matricea mezangială este lărgită și conține material fibrilar.

4. IF evidențiază antigenul epiteliului tubular proximal asociat cu IgG, IgM și C1q, aranjate sub formă granulară de-a lungul MBG.

Fiziopatologie

Este necunoscută. Se discută mai multe posibilități:
- asociere coincidentală;
- rezultatul hiperfiltrării;
- depozite mezangiale de fier;
- depozite de complexe imune, antigenul rezultând din epiteliul tubular renal (eliberat ca rezultat al ischemiei), eritrocite (hemoliză, transfuzii), bacterii sau virusuri;
- alterarea răspunsului imun sau fagocitoza inadecvată.

Unele dintre aceste mecanisme ar putea coexista. Pot participa și alți factori: hipoxemia intermitentă ca rezultat al siclizării, ischemia medulară (rolul oxidului nitric), creșterea vâscozității sanguine, supraîncărcarea tisulară cu fier.

Evoluție

- este spre IRC, mai lentă la cei cu proliferare predominant mezangială, mai rapidă la cei cu glomeruloscleroză. Evoluția este mai rapidă la cei cu HbSS decât la cei cu HbSC.

IRC asociată cu siclemie se însoțește de nivele inadecvat de mici de eritropoietină; administrarea de eritropoietină reduce necesarul de transfuzii și scade riscul supraîncărcării cu fier. La bolnavii dializați, sunt necesare doze mai mari de eritropoietină. Administrarea de IEC scade proteinuria fără modificări ale RFG, FPR.

În uremie – hemodializă: evoluție corelată cu severitatea complicațiilor extrarenale.

Sindromul de Imunodeficiență Dobândită (SIDA)

Manifestările renale apar în toate stadiile bolii și pot fi grupate astfel:

Afecțiuni renale întâmplătoare asociate
- diverse tipuri de IRA potențial reversibile;
- infecții renale;
- boli infiltrative ale rinichiului;
- dezordini hidroelectrolitice și acidobazice.

Nefropatia din infecția HIV
- glomeruloscleroză focală și segmentară;
- nefropatia cu IgA;
- alte glomerulopatii.

Boli primare renale în infecția HIV
- nefropatia produsă prin consum de heroină;
- nefropatia diabetică, boala polichistică renală etc.;
- nefropatia obstructivă;

Infecția HIV care apare în stadiile finale de IRC
- bolnavi care fac dializă peritoneală sau hemodializă: HIV transmis prin sânge contaminat (produse de sânge), abuz de droguri i.v., contacte homo și heterosexuale;
- transplant renal: HIV transmis prin rinichiul transplantat infectat, transfuzii cu sânge infectat, folosire de droguri i.v. sau contacte sexuale.

Boli renale asociate întâmplător cu HIV

De obicei, acestea nu apar la pacienții asimptomatici, dar pot fi întâlnite des la bolnavii cu SIDA, care sunt supuși multiplelor manevre terapeutice care pot produce sechele renale.

Aceste afecțiuni pot fi grupate astfel:

Insuficiența renală acută
- este cea mai frecventă afecțiune care apare în SIDA.

Poate avea diverse cauze:
- necroză tubulară acută prin agenți nefrotoxici, hipovolemici și hipoxici;
- nefrită interstițială prin hipersensibilizare produsă de medicamente: Rifampicină, Fenitoin, Biseptol etc.;
- azotemie acută produsă de antiinflamatoare nesteroidiene;
- edemul renal din proteinuria masivă și hipoalbuminemia secundară severă;
- glomerulonefrite postinfecțioase produse prin depunere de complexe imune;
- insuficiența renală produsă prin cristalurie (postadministrare de sulfatiazidă și Aciclovir);
- insuficiență renală produsă prin depozite de urați;
- nefropatie obstructivă (litiază, adenopatii);
- nefrită interstițială cu plasmocite;
- IRA din sindromul hemolitic uremic;
- IRA din purpura trombotică trombocitopenică.

Infecții ale rinichiului
- microabcese renale produse prin infecții bacteriene;
- TBC renală (produsă de micobacterii tipice sau atipice);
- leziuni produse de citomegalovirus;
- infecții produse de fungi (criptococul, aspergilus etc.).

Boli infiltrative ale rinichiului
- limfom;
- sarcom Kaposi;

– amiloidoză renală;
– calcificări renale;
– hipernefrom.

Dezechilibre hidroelectrolitice și acidobazice

– hiponatremii;
– secreție inadecvată de ADH;
– hipopotasemie;
– hiperpotasemie;
– tipul IV de acidoză tubulară renală (hipoaldosteronism cu hiporeninemie);
– alcaloză metabolică;
– hipomagneziemie;
– hipouricemie;
– acidoză lactică.

Afecțiunea cea mai importantă pentru clinician este **IRA,** care este similară cu cea întâlnită în alte situații critice (infecții multiple, insuficiență respiratorie, acidoză, depleție hidrică, hemodinamică compromisă la bolnavi care primesc antibiotice nefrotoxice sau substanțe de contrast). IRA reprezintă un stadiu final în SIDA, și mulți pacienți mor în pofida tratamentului aplicat; numai o parte din bolnavii care beneficiază de hemodializă își recapătă funcția renală (și li se prelungește durata de supraviețuire). IRA este o complicație ce poate fi prevenită prin corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, acidobazice. Profilaxia: hidratare corectă când se folosesc substanțe de contrast, prudență la folosirea medicamentelor nefrotoxice.

Prognosticul este bun doar în următoarele situații:

– insuficiență renală produsă prin hipersensibilizarea la diverse droguri (în special la Biseptol);
– edem interstițial renal prin proteinurie masivă;
– tulburări hemodinamice produse de AINS.

Nefrita interstițială cu plasmocite este o complicație rară, caracterizată prin proteinurie nonnefrotică, azotemie, limfadenopatie generalizată, infiltrarea interstițiului renal cu plasmocite și limfocite. Această boală răspunde bine la terapie de scurtă durată cu corticoizi.

Se consideră că există o relație cauzală între infecția HIV, trombocitopenie și insuficiența renală. PTT și SHU au un prognostic infaust pentru bolnavul cu SIDA.

Nefropatia asociată HIV

Generalități

Nefropatia asociată infecției HIV include proteinurie masivă, hematurie, azotemie; nefropatia poate fi prima manifestare a bolii.

De obicei, bolnavii au sindrom nefrotic cu proteinurie peste 3,5 g/zi, hipoalbuminemie și edeme generalizate. Cele mai multe cazuri (peste 95%) au fost descoperite la pacienții de culoare.

Investigațiile de laborator

– complement seric în limite normale și valori crescute de Ig circulante (IgA, IgG și IgM). Numărul limfocitelor CD_4 este scăzut cu schimbarea raportului seric CD_4/CD_8. Rinichii sunt măriți și cu ecogenitate crescută; nefromegalia persistă în ciuda progresiei spre uremie ireversibilă.

Anatomopatologic

– imaginea este de glomeruloscleroză focală și segmentală.

La bolnavii albi, predomină nefropatia cu IgA și infecțiile. Au mai fost descrise: GN cu leziuni minime, GN membranoasă și GN membranoproliferativă.

a. La MO, leziunile variază de la tumefierea podocitelor cu vacuole intracitoplasmatice și îngustarea capilarelor în stadiile inițiale, până la obliterarea lumenului capilar și scleroză avansată în stadiile tardive. Tubii renali prezintă dilatații microchistice.

b. Imunofluorescența evidențiază depozite intraglomerulare de IgM și C_3 în mezangiu și în ariile de scleroză. S-a evidențiat replicarea virusului HIV în celulele glomerulare și tubulare renale.

Evoluție

Glomerulopatia care se asociază infecției cu HIV este rapid progresivă, în 3 - 4 luni, ajungând la insuficiență renală în stadiu final. Caracteristic: absența HTA.

Tratament

– se administrează tratament simptomatic cu restricție de sare, diuretice, supliment de proteine. Administrarea de glucocorticoizi sau imunosupresoare nu a fost testată, deoarece acestea pot favoriza infecțiile în organismele gazdă. Tratamentul îndelungat cu AZT (Zidovudine), început precoce, a dovedit oarecare eficiență.

Dializa și HIV

Bolnavii seropozitivi asimptomatici evoluează bine în timpul tratamentului prin HD, dar limita de supraviețuire este net inferioară bolnavilor fără infecție HIV. Un factor major care contribuie la mortalitatea ridicată a acestor bolnavi este o malnutriție inexplicabilă.

Folosirea medicației imunosupresive la transplantați crește riscul complicațiilor infecțioase, deci mortalitatea.

Funcția renală în insuficiența cardiacă (IC)

Afectarea renală din IC are ca mecanism esențial alterarea excreției sodiului și a apei.

Mecanismele retenției de apă și sodiu în IC

La normali, creșterea aportului de apă și sodiu cu expansiunea volumului extracelular este urmată de creșterea excreției renale de Na și H_2O, cu restabilirea volumului extracelular.

În stările edematoase, inclusiv IC, ciroza și sarcina, retenția de apă și sodiu persistă în pofida expansiunii volumului extracelular. În aceste condiții, rinichiul, ultimul organ care reglează balanța fluidelor, este intact.

1. Reglarea balanței hidrice are ca prim stimul aferent spre rinichi gradul de umplere al arborelui arterial, determinând creșterea sau reducerea natriurezei. Creșterea volumului sanguin în circulația venoasă determină o creștere a volumului sanguin total; reducerea volumului relativ de sânge din circulația arterială determină retenție de apă și sodiu. Faptul că debitul cardiac este crescut în multe stări edematoase sugerează că acesta nu este singurul mecanism.

2. Rezistența arterială periferică și complianța vascularizației arteriale reprezintă un al doilea determinant al gradului de umplere vasculară. Vasodilatația arterială periferică generează stimulul pentru umplerea arterială insuficientă, cu retenție de apă și Na. Debitul cardiac redus inițiază retenția de apă și sodiu în IC cu debit cardiac scăzut, iar vasodilatația arterială este mecanismul implicat în IC cu debit cardiac crescut și în stările edematoase.

TA nu este un indicator sensibil al umplerii arteriale insuficiente în IC sau în stările edematoase din cauza mecanismelor compensatorii rapid instalate. În stadiile avansate, aceste mecanisme devin insuficiente, astfel încât efectul lor devine neglijabil.

3. Receptorii aferenți sunt situați în teritoriile arteriale. Stimularea receptorilor de joasă presiune din atrii, ventriculul drept și vasele pulmonare determină eliberare crescută de FNA cu supresia argininvasopresinei (AVP). IC avansată evoluează cu retenție hidrosalină, deși presiunile atriale și nivelele circulante de PNA sunt mult crescute.

Receptorii de înaltă presiune din VS, sinusul carotidian, arcul aortic și aparatul juxtaglomerular sunt implicați în calea aferentă a acestui sistem volum-reglator. Stimularea insuficientă a acestor receptori atriali și ventriculari determină reducerea efectului tonic inhibitor al impulsului aferent vagal și glosofaringian spre SNC și inițiază eliberarea neosmotică a AVP, activarea SRAA și stimularea sistemului nervos simpatic.

Activarea acestor sisteme vasoconstrictoare neuroumorale, prin alterarea hemodinamicii renale și a funcției tubulare, mediază retenția hidrosalină din IC avansată.

Rol contrareglator pentru sistemele menționate mai sus au FNA și PG renale.

Modificările hemodinamicii renale în IC

RFG este frecvent normală în formele ușoare de boală și scade paralel cu reducerea performanței cardiace.

Rezistența vasculară renală este crescută paralel cu reducerea FSR.

Fracția de filtrare (RFG/FSR) este crescută la pacienții cu IC – consecință a constricției predominante pe arteriola eferentă. Constricția arteriolei aferente este mediată de activitatea simpatică crescută și de AGT II. Modificările hemodinamice determină alterarea forțelor oncotice și hidrostatice din capilarele peritubulare, cu creșterea consecutivă a reabsorbției tubulare proximale de apă și sodiu.

Efectele renale ale activării vasoconstrictorilor neurohormonali în IC

Inervația renală
- realizează vasoconstricție predominant pe artera eferentă, comparativ cu aferenta;
- crește reabsorbția Na în tubul proximal;
- stimulează eliberarea renală de renină.

AGT II
- constricție predominant pe eferentă;
- crește reabsorbția Na în tubul proximal;
- stimulează sinteza și eliberarea de aldosteron.

Aldosteron
- crește reabsorbția de Na și secreția de K în tubul colector.

ADH
- crește reabsorbția apei în ductul colector medular și cortical;

– crește reabsorbția de NaCl în ramul ascendent medular al AH.

În plus față de efectele indirecte sus menționate, inervația simpatică renală și AGT II exercită efecte directe pe tubul proximal, producând creșterea reabsorbției de apă și sodiu.

Stimularea nervilor simpatici determină creșterea eliberării de renină, contribuind la creșterea AGT II circulante din IC. Faptul că activitatea simpatică crescută contribuie la creșterea retenției hidrosaline la nivel tubular este susținut de observația că blocada adrenergică intrarenală stimulează natriureza. Clonidina administrată i.v. determină reducerea activității simpatice și creșterea volumului urinar.

Excreția urinară de sodiu se corelează invers cu activitatea reninică plasmatică și cu excreția urinară de aldosteron la pacienții cu IC, marker al rolului SRAA în retenția de apă și Na. Administrarea IEC nu determină creșterea excreției urinare de Na, deși scade semnificativ concentrația plasmatică de aldosteron. Reducerea simultană a TA (din cauza scăderii nivelului AGT II plasmatice) maschează efectul natriuretic al scăderii AGT II și aldosteronului. Natriureza indusă de furosemid este accentuată de doze mici de IEC.

Efectele renale ale hormonilor vasodilatatori în IC

FNA
– crește RFG;
– reduce reabsorbția NaCl în ductul colector;
– suprimă activitatea reninei;
– inhibă sinteza și eliberarea de aldosteron;
– inhibă eliberarea ADH.

PG renale
– determină vasodilatație renală;
– scad reabsorbția tubulară a Na în ramul ascendent al AH;
– inhibă acțiunea hidroosmotică a ADH în ductul colector.

Nivelele circulante de FNA sunt crescute în IC, dar efectul este frecvent abolit, atât pentru FNA endogen, cât și pentru cel exogen. Corelația dintre nivelul FNA, GMPc urinar (mesager secund al efectului natriuretic al FNA) și presiunile de umplere în IC sugerează că rezistența la efectele FNA se datorează livrării reduse de Na la situsul tubular distal de acțiune al FNA. Alte cauze: secreția de FNA inactiv, endopeptidaza crescută (catabolism crescut al hormonului). Constant, în toate aceste situații, GMPc urinar este scăzut.

Administrarea de acid acetilsalicilic (în doze care reduc sinteza PGE_2) la pacienți cu IC moderată și dietă normosodată determină o reducere semnificativă a excreției urinare de Na (rol contrareglator al PG vasodilatatoare în IC).

Administrarea de inhibitori de ciclooxigenază la pacienții cu IC poate induce IRA reversibilă (prin inhibiția PG).

Efectele medicamentelor pe activitatea neurohormonală și funcția renală în IC

Terapia cu diuretice și vasodilatatoare directe în IC poate să activeze sistemele vasoconstrictoare neurohormonale și să reducă nivelele circulante de FNA. Astfel, se explică rezistența la diuretice și toleranța la vasodilatatoare.

Administrarea unui diuretic de ansă (furosemid) în IC crește norepinefrina plasmatică, activitatea reninei, aldosteronul și reduce FNA plasmatic. Rezistența la diuretice se instalează deoarece creșterea activității nervilor simpatici și a AGT II stimulează reabsorbția Na în tubul proximal și maschează efectul benefic al diureticului care acționează pe AH.

Terapia continuă cu nitroglicerină determină toleranță rapidă la drog și retenție de fluide prin activarea SRAA. Instalarea toleranței la nitrați este prevenită de administrarea concomitentă a IEC, dovedind implicarea mecanismelor vasoconstrictoare în retenția lichidiană determinată de aceste droguri.

Activarea vasoconstrictorilor neurohormonali ca răspuns la administrarea de diuretice sau nitrați susține ipoteza umplerii arteriale insuficiente. Efectul diureticelor și nitraților asupra presarcinii, deși reduce intensitatea manifestărilor subiective, modifică relația lungime - tensiune la nivelul miocardului, cu reducerea performanței ventriculare.

Administrarea de inotropi pozitivi determină deplasarea spre stânga a curbei Starling, cu creșterea performanței ventriculare, care poate restabili circulația arterială.

Antagoniștii neurohormonali și agenții inotrop pozitivi sunt mai utili decât administrarea de vasodilatatoare și diuretice. Efectele cele mai spectaculoase au fost demonstrate pentru IEC, deși excreția urinară a Na nu este crescută. Sunt în evaluare agenții blocanți adrenergici, antagoniștii de renină, antagonișii AGT II, antagoniștii de ADH, FNA, PNB, PG vasodilatatoare și inotropele pozitive noi.

Nefropatia diabetică (ND)

Nefropatia diabetică (ND) reprezintă cauza principală de insuficienţă renală cronică (IRC) conform USRD (United States Renal Data) şi datelor EDTA (European Dialysis Transplantation Association). În SUA, 39% din pacienţii aflaţi în program de epurare extrarenală au ca boală de bază nefropatia diabetică; dintre aceştia, 63% au DZ tip II, restul DZ tip I. Mortalitatea prin ND este extrem de ridicată. Diabeticii tip I cu nefropatie şi proteinurie au risc de mortalitate de 100 ori mai mare în comparaţie cu nondiabeticii, iar cei fără proteinurie de 2 ori mai mare.

Incidenţa ND este de cca. 40% atât pentru diabeticii tip I, cât şi pentru cei cu DZ tip II. Este o complicaţie tardivă a DZ, survenind după minim 10 ani de la debutul diabetului. Această cifră se referă la debutul clinic al bolii (apariţia proteinuriei); modificările funcţionale (creşterea RFG, nefromegalia, microalbuminuria reversibilă) apar precoce, la zile-luni de la debutul diabetului, iar la 2-5 ani apar modificări structurale glomerulare (îngroşarea membranei bazale glomerulare, expansiune mezangială). Odată apărută proteinuria, funcţia renală se alterează ireversibil; în 7-10 ani de la debutul proteinuriei, 50% din pacienţi ajung în stadiul terminal al IRC. Datele statistice prezentate caracterizează pacienţii cărora li s-a evidenţiat debutul real al diabetului; la mulţi din pacienţi, diagnosticul de DZ este stabilit după ce a apărut proteinuria şi insuficienţa renală.

S-a evidenţiat o strânsă corelaţie între prezenţa ND şi a retinopatiei diabetice: prezenţa retinopatiei este de 95% la pacienţii cu DZ insulino-dependent şi ND şi de 50-60% la cei cu DZ tip II şi ND. Numai 30% din pacienţii cu retinopatie au şi ND.

PATOGENIE

Responsabile de leziunile renale caracteristice sunt numai tulburările metabolice din cadrul diabetului, neexistând un defect intrinsec renal care să predispună la ND. Rinichiul este, ca şi celelalte organe, victimă a bolii. Rinichii de la persoane nondiabetice, transplantaţi la pacienţi cu DZ dezvoltă în timp leziuni specifice de ND; transplantarea unui rinichi de la un diabetic la un pacient nondiabetic va duce la remisia leziunilor de ND.

Numeroase studii au încercat să identifice anomalii genetice care să predispună la ND; au fost propuse: deleţii cromozomiale ale genelor ce codifică enzima de conversie a angiotensinei, anomalii ale genelor ce codifică sinteza de heparan sulfat din MBG, de colagen tip IV sau de anumiţi factori de creştere. Nici una din aceste supoziţii nu a fost încă confirmată.

Hiperglicemia produce creşterea precoce a RFG, hiperfiltrare glomerulară şi nefromegalie. La creşterea RFG participă şi corpii cetonici, deficienţa de insulină, creşterea nivelelor serice ale hormonului de creştere, glucagonului şi factorului natriuretic atrial, dieta hiperproteică, scăderea producţiei de prostaglandine, creşterea producţiei de kinină, dereglările axului renină-angiotensină. La pacienţii hipertensivi se adaugă şi efectul nefast al transmiterii presiunii crescute de la nivel sistemic capilarelor glomerulare, datorită alterării autoreglării circulaţiei glomerulare (prin vasodilataţia arteriolei aferente).

Hiperglicemia per se are şi efect toxic direct asupra structurilor glomerulare. Excesul de glucoză este convertit în rinichi în sorbitol de aldolaz-reductază, iar excesul de sorbitol intracelular scade mioinozitolul intracelular cu declanşarea unei cascade de reacţii ce duc la pierderea integrităţii funcţionale celulare.

În DZ se acumulează în ţesuturi produşi finali ai glicozilării neenzimatice. Aceştia apar prin legarea glucozei sanguine cu proteinele circulante sau structurale (într-un ritm cu atât mai rapid, cu cât glicemia este mai mare); procesul are loc – la o rată mai redusă – şi la nondiabetici, dar este reversibil. La diabetici, produşii glicozilării neenzimatice suferă modificări chimice care duc la formarea unor legături covalente, ireversibile (chiar după corectarea hiperglicemiei) cu componente ale diferitelor organe. Acumularea acestor produşi este paralelă cu severitatea afectării renale. Cea mai studiată reacţie este cea cu o grupare aminoterminală a lanţului b al hemoglobinei, ceea ce creşte hemoglobina glicozilată (HbA1C); nivelul ei seric creşte paralel cu nivelul glicemiei şi este folosit în practică pentru aprecierea gradului glicozilării neenzimatice. La nivel renal, produşii finali ai glicozilării neenzimatice induc alterări structurale şi funcţionale glomerulare:

- creşterea producţiei şi scăderea degradării matricei extracelulare;
- creşterea oxidării grupărilor sulfhidril cu apariţia de punţi disulfidice între componentele colagenului, reducându-i solubilitatea şi rata de degradare;
- scăderea preluării şi metabolizării LDL şi VLDL de către celulele epiteliale glomerulare, prin inhibarea legării de receptorii specific;
- reducerea catabolismului glicoproteinelor cu acumularea lor;
- glicozilarea proteinelor glomerulului (care reacţionează ca o grupare amino) alterează

permselectivitatea glomerulară cu apariția proteinuriei;

– glicozilarea proteinelor serice duce la creșterea încărcăturii lor anionice, ceea ce le favorizează traversarea filtrului renal, mai ales în condițiile pierderii permselectivității; albumina glicozilată traversează cu mai mare ușurință membrana bazală glomerulară.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În momentul diagnosticării DZ, există deja modificări funcționale renale: nefromegalie cu 20-40%, hiperfiltrare glomerulară, albuminurie reversibilă la corectarea hiperglicemiei. Hiperfiltrarea glomerulară se asociază cu creșterea fluxului plasmatic renal (FPR), datorită vasodilatației renale, ceea ce duce la creșterea presiunii intraglomerulare și, în final, la glomeruloscleroză. Hipertrofia renală este prima modificare; în DZ indus experimental prin streptozocină, aloxan sau pancreatectomie, ea este notată începând din a 4-a zi.

Puncția biopsie renală (PBR) efectuată la debutul diabetului este normală atât la pacienții cu DZ tip I, cât și la cei cu DZ tip II; efectuarea sa înaintea instalării proteinuriei nu poate genera nici o informație care să distingă pacienții care vor face ND sau pe cei care nu o vor face.

Modificările microscopice sunt similare la pacienții cu ambele tipuri de diabet. Leziunile în ***microscopia optică*** încep să apară după 1-1,5 ani: îngroșarea membranei bazale glomerulare (MBG). În stadiile avansate apar:

– leziuni glomerulare:

– glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel-Wilson) apare rar, nu este patognomonică, dar este leziunea cea mai caracteristică ND (poate apare și în glomerulonefrita membranoproliferativă tip II, amiloidoză, boala lanțurilor ușoare etc); constă în noduli mezangiali de dimensiuni variabile, acelulari (conțin lipoizi, mucopolizaharide și colagen), înconjurați de o coroană de celule mezangiale.

– glomeruloscleroza difuză apare mai frecvent, izolată sau asociată cu cea nodulară; constă în lărgirea difuză a mezangiului alături de îngroșarea MBG; este nespecifică, putând fi întâlnită și în nefroangioscleroza benignă, amiloidoză.

– leziuni exsudative fibrinoase de tip "picătură capsulară": depozite fibrinoide PAS + omogene situate pe fața parietală a capsulei Bowman, între membrana bazală și celulele epiteliale sau de tip "calotă fibrinoidă": depozite fibrinoide PAS + omogene situate între epiteliul visceral și endoteliu.

Expansiunea mezangială se corelează cu gradul alterării clearance-ului de creatinină. În stadiile avansate, glomerulii sunt parțial sau total hialinizați.

– leziuni vasculare: hialinoza arteriolelor aferente și eferente

– leziuni interstițiale:

– la nivelul tubilor contorți proximali (TCP) apar leziuni tip Armani-Ebstein: depuneri de glicogen în cantitate crescută.

– atrofie tubulară, membrană bazală tubulară (MBT) îngroșată, infiltrat inflamator, fibroză progresivă. Amploarea fibrozei interstițiale se corelează cu gradul reducerii RFG.

Imunofluorescența evidențiază, în stadii avansate, depuneri glomerulare de IgG. Întrucât DZ nu este o boală imună, semnificația acestor depozite este atribuită leziunilor inițiale de "descoperire" a selfului prin leziunile "mecanice" ale glicozuriei.

Examenul în ***microscopie electronică*** evidențiază:

– îngroșarea MBG;
– proliferarea matricei mezangiale;
– aglutinarea podocitelor, ca în proteinurii;
– degenerarea celulelor epiteliale.

Trebuie precizat că PBR nu se efectuează de rutină în DZ; excepții sunt: alterarea rapidă a funcției renale, sindromul nefrotic la pacient diabetic fără retinopatie, suspiciunea de boală de colagen asociată.

DIAGNOSTIC CLINIC ȘI PARACLINIC

Evoluția ND cuprinde două faze: faza precoce – al cărei marker paraclinic este microalbuminuria - și faza avansată în care a apărut proteinuria și funcția renală începe să diminue.

Apariția microalbuminuriei la un diabetic este predictivă pentru instalarea ulterioară a ND. Excreția urinară normală de albumină este sub 30mg/24 ore; la un pacient cu proteinurie dozabilă prin metodele uzuale, aceasta are valori peste 300mg/24 ore. *Microalbuminuria este definită ca* ***excreția urinară de albumină cuprinsă între 30-300mg/24 ore (20-200mg/min).*** Inițial, microalbuminuria este reversibilă dacă se realizează un bun control al glicemiei, ceea ce-i conferă semnificație mai mult de factor predictiv al ND decât de marker al acesteia.

Apariția HTA precede instalarea ND la 1/3 din bolnavi și este considerată un alt factor predictiv al acesteia.

Prezența *proteinuriei persistente* marchează debutul real al ND; aceasta poate varia între 500mg – 20g/24 ore. Odată instalată proteinuria, funcția renală se degradează ireversibil; pacienții ajung în stadiul de IRC terminală (IRCT) după 7-

10 ani. O serie de alte complicații specifice diabetului pot participa la alterarea funcției renale: vezica neurologică (prin neuropatie diabetică), necroza papilară, infecțiile de tract urinar. HTA este prezentă la aproape toți diabeticii cu IRC, participând și ea, la evoluția către uremie.

Diabeticii au frecvent acidoză tubulară distală tip IV, cu acidoză metabolică, hiperkaliemie și hipercloremie, cu apariția hipoaldosteronismului hiporeninemic; aceste tulburări pot apărea înaintea instalării IRC.

Uremia este mult mai greu suportată de diabetici decât de nondiabetici:

- morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare este extrem de ridicată, datorită micro și macroangiopatiei diabetice.
- la neuropatia uremică se adaugă cea diabetică, responsabilă de crizele de hipotensiune ortostatică (mai ales după inițierea hemodializei), disfuncții gastrointestinale (gastropareză, diaree), vezica neurogenă etc.
- obținerea unui abord vascular pentru hemodializă este extrem de dificilă, preferându-se dializa peritoneală.

Instalarea IRC la un diabetic necesită adesea scăderea dozelor de antidiabetice orale sau de insulină, datorită scăderii catabolizării renale a insulinei; în caz contrar, pot apărea crize de hipoglicemie. Inițierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte, rezistența periferică la glucoză este restabilită, deci necesarul de insulină ar scădea, pe de altă parte, dializa normalizează în mare măsură timpul de înjumătățire plasmatic al insulinei, deci necesarul de insulină ar crește.

SCREENING

La toți pacienții cu DZ tip I mai vechi de 5 ani sau la cei cu DZ tip II din momentul diagnosticului, este necesar screening anual în vederea decelării microalbuminuriei. Acesta se dozează din urina/24 ore sau dintr-o probă de urină nocturnă (extrapolată la volumul pe 24 ore). O serie de factori în afară de ND se pot însoți de microalbuminurie tranzitorie: hiperglicemia, HTA, insuficiența cardiacă congestivă, infecțiile tractului urinar, efortul fizic excesiv. Din acest motiv, confirmarea diagnosticului de microalbuminurie persistentă necesită prezența ei la 3 recoltări pe o perioadă de 3-6 luni.

Odată apărută proteinuria, este necesară efectuarea examenului FO pentru a verifica prezența retinopatiei. Absența retinopatiei impune investigarea altor afecțiuni concomitente ce pot evolua cu proteinurie: hepatită cronică cu VHB, LES, amiloidoză, malformații renourinare. În cazurile de dubiu, se indică PBR. O primă orientare asupra cauzei proteinuriei o conferă sumarul urinei: în ND proteinuria apare izolat, în celelalte afecțiuni se însoțește de alte anomalii.

TRATAMENT

Diabeticii diagnosticați cu microalbuminurie trebuie orientați către un serviciu de nefrologie pentru aplicarea măsurilor specifice de tratament și monitorizarea complicațiilor nefrologice.

Terapia specifică a ND cuprinde: controlul glicemiei, al HTA, terapie cu IEC, dietă hipoproteică. Reducerea greutății corporale la obezi, oprirea fumatului și terapia dislipidemiei sunt, de asemenea, necesare.

Controlul glicemiei (apreciat prin nivelul HbA1C care trebuie menținut între 7-7,5%) este esențial atât pentru prevenirea apariției bolii, cât și pentru încetinirea progresiei. Controlul TA scade microalbuminuria în stadiile precoce ale ND și încetinește progresia către IRC în fazele avansate când a apărut proteinuria. Valoarea optimă a TA este sub 130/85mmHg la pacienții diagnosticați cu ND. La pacienții cu microalbuminurie, valorile considerate optime ale TA sunt mai mici: 120/70-75mmHg la tineri și 125-130/80-85 mmHg la vârstnici. De elecție sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), care pe lângă efectul de scădere a presiunii sistemice, scad și presiunea intraglomerulară (prin vasodilatația arteriolei eferente) și, secundar, microalbuminuria, întârziind apariția proteinuriei; efectul benefic se menține și când a apărut proteinuria, producând încetinirea progresiei IRC. Blocantele de calciu sunt mai puțin eficiente decât IEC și există puține studii în ND cu aceste medicamente. Aplicarea unei diete hipoproteice, odată apărută ND, reduce progresia către IRC; aceasta reduce hipertensiunea intrarenală prin scăderea producției de angiotensină II și a rezistenței arteriolare eferente.

În studii pe animale s-au încercat o serie de alte medicamente pentru prevenirea sau încetinirea progresiei ND (inhibitori de aldolaz-reductază, hipolipemiante, octreotid, antiagregante plachetare, inhibitori de tromboxan-sintetază), dar nici unul nu s-a dovedit a avea eficiență certă.

Prevenirea progresiei ND și a evoluției către IRC cuprinde și alte măsuri de prezervare a funcției renale: evitarea medicamentelor nefrotoxice (antiinflamatoare nesteroidiene, aminoglicozide etc), terapia promptă a infecțiilor urinare sau a uropatiei obstructive, secundare vezicii neurologice. Pacienții cu ND au risc crescut de a instala insuficiență renală acută după administrarea de

substanțe de contrast, care acționează prin efect toxic direct asupra tubilor, precipitare intratubulară și/sau efect uricozuric; urografia intravenoasă, angiografia etc. sunt de evitat la diabetici, dar dacă sunt absolut necesare, este necesară o bună hidratare parenterală a pacientului înainte și după procedură și realizarea acesteia într-un serviciu de nefrologie unde este disponibilă hemodializa.

Bolnavii cu ND ajung în stadiul de IRCT și necesită terapie de epurare extrarenală mai devreme și la RFG mai mari (10-15ml/min) decât nondiabeticii. Valorile creatininemiei sunt adesea mai mici decât gradul de reducere al RFG; există cazuri frecvente de diabetici cu IRC decompensată sau chiar IRCT care au creatininemie în jurul valorilor de 2-3mg/dl.

Opțiunile terapeutice în stadiul de IRCT sunt: hemodializa, dializa peritoneală, transplantul renal sau transplant concomitent de rinichi și pancreas.

Dintre metodele de epurare extrarenală, este de preferat dializa peritoneală. Pentru hemodializă este dificil de obținut un abord vascular, heparina și jocurile hemodinamice și osmotice intradialitice accentuează retinopatia, apar frecvent crize de hipotensiune intradialitică prin neuropatie. Dializa peritoneală nu necesită abord vascular, asigură o mai bună stabilitate hemodinamică și un mai bun control al anemiei și glicemiei (insulina se administrează intraperitoneal în doze de 3-4 ori mai mari decât cele necesare subcutanat datorită absorbției de glucoză din soluția de dializă peritoneală). Deși dializa peritoneală asigură un nivel de trai mai bun comparabil cu hemodializa, mortalitatea este identică în ambele metode: 30% în primul an. Cauzele principale de deces sunt: complicații cardiace, cerebrale, vasculare periferice, malnutriție, infecții. ND este pe primul loc ca mortalitate între bolile renale ce conduc la IRC.

Transplantul renal asigură o rată de supraviețuire mai mare comparabil cu dializa, dacă se folosește rinichi de la donator viu; supraviețuirea celor transplantați cu rinichi de la cadavru este identică cu a celor dializați. Posttransplant, corticoterapia pune numeroase probleme, motiv pentru care, mulți autori propun efectuarea transplantului înainte de apariția complicațiilor extrarenale (la creatininemie cca 4mg/dl).

Transplantul concomitent de rinichi și pancreas ar fi teoretic, terapia ideală, realizând și controlul glicemiei și al neuropatiei. Totuși, rezultatele obținute până în prezent nu sunt încurajatoare: morbiditatea este chiar mai mare decât a pacienților transplantați numai renal

Funcția renală în hepatopatii

Alterarea mecanismelor de reabsorbție a Na și a apei

În ciroza hepatică intervine creșterea retenției de NaCl; urina excretată este săracă în Na. Clinic, se instalează ascita și edemul. Retenția hidrosalină, odată inițiată, continuă și se accentuează atât timp cât aportul alimentar de sodiu depășește capacitatea de excreție urinară. Limitarea aportului de sodiu diminuează retenția acestuia.

Anomalia primară este reprezentată de alterarea excreției Na, cu efect predominant asupra excreției apei. Acest lucru este demonstrat de observația că, în condițiile unui aport alimentar desodat, după ingestia de cantități mari de lichide, ciroticul este capabil să elimine cantități mari de urină diluată.

Patogenie

Pentru a explica alterarea homeostaziei Na din ciroza hepatică au fost propuse mai multe ipoteze.

1. Inițial, s-a considerat că momentul instalării ascitei la cirotici apare atunci când se produce o alterare a balanței forțelor Starling în sinusoidele hepatice și în capilarele splahnice, cu formare de limfă în exces, care depășește capacitatea de drenaj a ductului toracic. În consecință, limfa se acumulează în cavitatea peritoneală ca ascită. Concomitent, vasodilatația și deschiderea shunturilor arteriovenoase mărește spațiul în care se distribuie volumul plasmatic. Este activată retenția renală de Na, care tinde să restabilească disproporția relativă dintre volumul plasmatic și spațiul circulator (contracția volumului plasmatic „efectiv"). Retenția renală de sodiu poate restabili volumul plasmatic total la valori normale sau supranormale; datorită expansiunii spațiului circulator în care acest volum este conținut, persistă contracția volumului plasmatic efectiv. Acest lucru poate explica paradoxul aparent al persistenței retenției renale de Na chiar în prezența unui volum plasmatic absolut aparent crescut.

Termenul de volum plasmatic efectiv definește fracția din volumul circulant total care stimulează receptorii de volum. Volumul efectiv diminuat ar constitui un semnal aferent care inițiază creșterea reabsorbției renale de apă și Na.

2. A doua ipoteză, a suprafluxului, propune ca eveniment inițial în amorsarea ascitei retenția inadecvată a surplusului de Na de către un rinichi care răspunde la stimuli neurologici trimiși de la

nivelul sinusoidelor hepatice și al altor baroreceptori, cu expansiunea secundară a volumului plasmatic. Alterarea forțelor Starling (hipertensiune venoasă portală și reducerea presiunii coloidosmotice plasmatice) în patul venos portal și sinusoidele hepatice face ca volumul plasmatic crescut să fie sechestrat preferențial în spațiul peritoneal, cu formarea ascitei.

3. A treia ipoteză – a vasodilatației arteriale periferice – postulează că vasodilatația periferică este determinantul inițial al umplerii vasculare insuficiente, iar diferența dintre capacitanța crescută și volumul disponibil determină un volum efectiv diminuat.

Factorii efectori

Reducerea RFG, observată în hepatopatiile avansate, nu poate constitui determinantul major al alterării excreției de Na, atâta timp cât retenția de Na se produce și la valori normale sau supranormale ale RFG. Astfel, retenția de Na din ciroză se datorează mai degrabă unui defect tubular decât modificărilor încărcăturii filtrate de Na.

Mecanismele pentru creșterea reabsorbției de Na din ciroză sunt reprezentate, în proporții variabile, de:

- hiperaldosteronism;
- alterarea distribuției fluxului sanguin intrarenal;
- creșterea activității sistemului nervos simpatic;
- modificări ale sistemului eicosanoizilor, inclusiv o reducere relativă a PG vasodilatatoare;
- alterarea posibilă a generării renale de kalicreină;
- alterarea FNA;
- modularea unui posibil factor natriuretic umoral.

Atitudinea terapeutică față de ascită și edeme

Ascita nu necesită tratament *per se*. Indicațiile de tratament se restrâng la apariția disconfortului respirator în ascitele voluminoase și în herniile ombilicale cu iminență de rupere.

Faza inițială obligatorie a tratamentului este dieta strictă, cu reducere strictă a aportului de Na (10 mmoli/zi). În cazul unei complianțe reduse la dieta desodată sau insuficienței acesteia, se pot administra diuretice. Se începe cu spironolactonă 100 mg de 2 ori/zi. Dacă natriureza indusă este insuficientă, se crește treptat până la 400 mg/zi. Acțiunea maximă a spironolactonei se instalează după 3 - 5 zile de tratament. Eșecul terapiei cu diuretic economisitor de K permite adăugarea diureticelor de ansă.

Paracentezele de volum mare determină hipovolemie, hiponatremie, insuficiență renală și encefalopatie. Sunt demonstrate efectele nocive ale ascitei *per se* asupra funcției cardiace. Reevaluarea efectelor paracentezei de volum mare a arătat că se poate extrage tot lichidul de ascită în condiții de siguranță, cu condiția administrării simultane de albumină 25% (cazul ascitelor refractare).

Transportul renal al apei în ciroză

Clinic

Hiponatremia este rezultatul alterării capacității de concentrare, frecventă în CH. Retenția salină reflectă severitatea hepatopatiei ! Boala hepatică permite, în stadiile compensate, eliminarea corectă a apei, iar în stadiile decompensate se instalează un răspuns diminuat la încărcarea orală cu lichide.

Patogenie

Factorii de alterare a diurezei apoase în CH sunt:

- creșterea activității ADH;
- reducerea cantității de filtrat furnizate segmentelor distale ale nefronului, datorită reabsorbției crescute de apă și Na;
- scăderea eliberării de PG;
- creșterea activității sistemului nervos simpatic;

Tratamentul hiponatremiei – principala măsură este restricția de fluide.

Insuficiența renală acută – IRA

Are frecvență crescută în hepatopatiile cronice.

a. Afecțiuni concomitente (condiții asociate cu apariția simultană a IH și IRA)

- intoxicații: tetraclorura de carbon, etilenglicol, esteri fosforici, Amanita Phalloides, rifampicină, acetaminofen, tetracicline, sulfonamide, fenindionă, allopurinol, fenitoin, fosfor elemental, cupru, arsen, crom, bariu;
- infecții: leptospiroza, malaria, febra galbenă, septicemii;
- șoc de diferite etiologii;
- boala polichistică;
- boala Wilson;
- amiloidoza;
- boli sistemice – LES, PAN, sarcoidoza, crioglobulinemii.

b. Boli hepatobiliare cu suferință renală secundară

Boli hepatocelulare

- ciroza hepatică – modificări hemodinamice, tulburări în excreția Na și H_2O, sindromul hepato-renal (SHR), NTI acută, acidoză tu-

bulară, necroza papilară, glomeruloscleroza cirotică (aceasta apare prin mecanisme autoimune, fiind produsă de CI apărute prin epurare hepatică insuficientă a Ag din intestin; există anomalii de structură ale IgA serice). Leziunile glomerulare sunt reprezentate de proliferare mezangială, endotelială, epitelială cu depozite mezangiale de Ig și C care conduc la proteinurie și hematurie.

– hepatita cronică – glomerulopatii, acidoză tubulară renală;
– hepatita acută – IRA (funcțională sau prin NTIAc), glomerulopatii;
– hepatita fulminantă – IRA;
– neoplasm hepatic – IRA, glomerulopatii.

Ictere obstructive septice sau aseptice – IRA (funcțională/NTIAc/necroză corticală)

Caz particular – sindromul hepatorenal (SHR)

Definiție

– insuficiență renală inexplicabilă la un pacient cu boală hepatică avansată în absența altor date clinice sau paraclinice care să dovedească o altă cauză.

Condiții de apariție

De cele mai multe ori, se instalează la pacienți cu istoric de insuficiență hepatică de grade variabile și encefalopatie hepatică. Este frecvent consemnată în ciroza alcoolică, deși orice hepatopatie avansată este susceptibilă de a dezvolta această complicație.

IRA se instalează brutal, chiar la pacienți cu RFG normală și cu capacitate de concentrare normală. Este precipitată de hipovolemia secundară paracentezelor mari, terapiei diuretice brutale și sângerărilor gastrointestinale; frecvența este crescută la pacienții cu ascită în tensiune.

Dovezi pentru natura funcțională a sindromului hepatorenal: rinichii transplantați de la pacienți cu SHR funcționează normal la acceptor; funcția renală se restabilește la pacienții cu transplant hepatic reușit.

Datele bioumorale

– certifică insuficiență hepatică.

Clinic

SHR evoluează cu oligurie (800 - 400 ml/zi), rareori cu anurie. Concentrația plasmatică de uree și creatinină crește, dar nu la valorile din bolile renale primitive, ceea ce subevaluează severitatea bolii. Valorile ureei sanguine sunt mai reduse din cauza anorexiei, aportului proteic redus și sintezei hepatice reduse. Datorită malnutriției proteice cu hipotrofie musculară, producția de creatinină endogenă scade, cu reducerea consecutivă a creatininemiei la orice valori ale clearance-ului de creatinină.

Sumarul de urină – pH acid, proteinurie mică, cilindri granulari și hematurie microscopică.

Na urinar scăzut (< 10 mEq/l), fracția de excreție a Na <1%. Concentrații mai mari pot fi determinate de administrarea diureticelor, de suprapunerea unei NTA sau de alcaloza metabolică determinată de vărsături. Cloruria este redusă în această ultimă situație, iar în NTA are valori concordante cu ale Na. Lizozimul urinar, marker al necrozei celulare tubulare, este redus comparativ cu cel din NTA tipică. Osmolaritate urinară 500 - 700 mOsm/kg H_2O.

Prognostic

– rezervat, cu exitus în câteva săptămâni după instalarea azotemiei. Ameliorarea se produce doar în cazul îmbunătățirii semnificative a funcției hepatice sau după transplant hepatic.

Diagnostic diferențial

– oliguria brusc instalată la un cirotic nu este criteriu diagnostic pentru SHR.

Azotemia prerenală – prin hipovolemie, sindrom de debit cardiac scăzut etc. – poate mima SHR.

NTA – secundară hipotensiunii prin sângerare gastrointestinală sau sepsis. Este importantă precizarea condițiilor de instalare. NTA poate fi exclusă de excreția urinară redusă a Na la un pacient oliguric.

Diagnosticul de SHR este de excludere, după infirmarea NTA sau a azotemiei prerenale. (tabelul IX)

Tabelul IX: Diagnosticul diferențial al sindromului hepatorenal

Caracteristici biochimice	Azotemie prerenală	SHR	IRA (NTA)
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Creatinină urinară/plasmatică	< 30:1	> 30:1	< 20:1
Osmolaritate urinară	> ca osmolaritatea plasmatică cu > 100 mOsm/l	idem	egală cu osmolaritatea plasmatică
Sediment urinar	normal	sărac, nespecific	cilindri, detritusuri celulare

Tratament
– suportiv.

Este importantă decelarea posibilelor cauze extrarenale sau a NTA (aceasta are prognostic mai bun, chiar dacă necesită dializă temporară).

În absența cauzelor corectabile, primul gest terapeutic este restricția severă de lichide și sodiu.

Reinfuzia lichidului de ascită sau utilizarea de *plasma expander* nu a dat rezultate semnificative. S-a mai încercat administrarea intravenoasă de vasodilatatoare (acetilcolină), blocada alfa-adrenergică cu fentolamină, fenoxibenzamină sau PG vasodilatatoare, fără beneficiu notabil.

Dializa nu a dus la creșterea supraviețuirii în SHR, cu excepția insuficiențelor hepatice acute, situație în care s-a demonstrat îmbunătățirea prognosticului bolii renale după ameliorarea funcției hepatice și dializă. Dializa este folosită și ca o metodă suportivă de tratament în așteptarea transplantului hepatic.

Shuntul peritoneojugular Le Veen a fost folosit în tratamentul SHR pornind de la premiza că disfuncția renală este rezultatul unei distribuții ineficiente a lichidului extracelular, cu reducerea volemiei. Shuntul permite redistribuția fluidelor, cu diminuarea ascitei și umplerea compartimentului central, dar rezultatele nu sunt superioare celor obținute prin tratament medical.

Transplantul de ficat reprezintă tratamentul de elecție pentru SHR (supraviețuire la 2 ani – 77%).

Afectarea renală din infecția cu virus hepatitic B

Afectarea renală din HVB poate fi de 2 tipuri:
– poliarterită nodoasă;
– leziuni glomerulare de intensitate variabilă; cele mai frecvente sunt GN membranoasă, membranoproliferativă, nefropatia cu Ig.

GN membranoasă

Este mai frecventă la copii și la sexul masculin. Aceștia dezvoltă sindrom nefrotic în prima decadă de viață; HTA este frecventă, dar evoluția spre IRC este rară.

Infecția se produce în principal prin transmisie verticală.

Laborator – frecvent lipsesc semnele bioumorale de afectare hepatică; adulții au istoric de HAV, transaminaze crescute și leziuni de hepatită activă la biopsia hepatică. Complementul seric poate fi normal sau scăzut. CIC sunt prezente la peste 2/3 din bolnavi.

Evoluție – remisiunea spontană este frecventă la copii;
– evoluție lentă la adulți, cu persistența în sânge a Ag HBs, Ac antiHBc și Ag HBe circulant.

Histopatologie

MO: leziuni de GN membranoasă.

ME: particule viral-like situate subendotelial, subepitelial și în celulele glomerulare; depozite mezangiale și subendoteliale.

IF: IgG și C_3 de-a lungul pereților capilari.

HBe este antigenul major din depozitele imune – posibil rol patogen în leziunea renală.

GN membranoproliferativă cu depozite de IgG/IgM sau IgA.

Tratament

La copii este frecventă remisiunea spontană; terapia cortizonică poate avea eventual doar efecte adverse, prin întârzierea eliminării HBV și accelerarea progresiunii spre boală cronică.

Se pot încerca interferonul alfa și adeninarabinozidul.

Glomerulonefrita din hepatita cu virus C

Leziunea renală subiacentă este GN membranoproliferativă.

Evoluează cu sindrom nefrotic impur.

ME: depozite glomerulare de tip crioglobulinic.

IF: depozite de IgG, IgM și C3 în glomeruli.

Laborator – hipocomplementemie (predominant C_4), crioglobulinemie mixtă tip II (IgG și IgM), CIC, factor reumatoid tip IgM, transaminaze crescute. Determinările serologice pentru HBC susțin diagnosticul.

Afectarea renală în neoplazii

Tumorile maligne nonrenale pot afecta funcția renală prin:
– invazie directă a rinichiului, a vaselor sale sau a sistemului colector;
– producție ectopică de substanțe hormonale;
– inducția unei boli glomerulare;
– alterări în metabolismul acidului uric, calciului, fosfaților, potasiului, apei care au repercusiuni asupra funcției renale;
– complicații renale ale terapiei anticanceroase.

Invazia directă, apare frecvent în stadiile avansate ale leucemiilor și limfoamelor și mai rar în carcinoame pulmonare, de sân, melanoame.

Afectarea renală în leucemii și limfoame este de obicei bilaterală; uneori, ia aspect multinodular cu nefromegalie bilaterală, ce poate fi confundată la examenul clinic cu boala polichistică.

Clinic: azotemie, masă palpabilă în flanc, HTA.

Paraclinic:

– proteinurie;
– UIV: nefromegalie, distorsionarea calicelor, mase localizate ce ies din conturul renal;
– ecografia, scintigrama cu galiu și TC stabilesc diagnosticul de precizie;
– biopsia renală evidențiază celule tumorale.

Bolnavii cu leucemii/limfoame cu infiltrare renală au concomitent hiperuricemie, deshidratare, infecție – toate contribuind la oligurie și evoluția către uremie.

Feocromocitomul, poate produce stenoză funcțională sau anatomică a arterei renale cu apariția HTA renovasculare, reversibile după excizia tumorii, și angioplastie.

Tumori care invadează vena renală se pot complica cu tromboza acesteia.

Interesarea limfomatoasă a ganglionilor retroperitoneali poate duce la obstrucția uni sau bilaterală ureterală.

Tulburările hidroelectrolitice apar prin:
– producții ectopice la nivelul tumorii;
– secundar tratamentului;
– secundar complicațiilor neoplaziei.

Hiponatremia poate fi determinată de:
– vărsături prelungite în cursul chimioterapiei; se asociază cu hipopotasemie și hipocloremie; tratament: antiemetice i.v.
– sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) apare de obicei, în carcinoamele pulmonare secretante de argininvasopresină sau în metastazele hipotalamice, în sarcomul Ewing la copii, în boala Hodgkin; tratament: rezecția tumorii și/sau chimioterapie; în cazurile asimptomatice, restricția de apă este suficientă; în cazurile simptomatice sau dacă Na sanguin < 115 mEq/l, se indică tratament cu soluții saline, furosemid, demeclociclină sau clorură de litiu.

Hipernatremia poate apărea:
– la copii, în cazul diabetului insipid secundar metastazelor hipotalamice sau leziunilor glandei pituitare în cursul intervențiilor chirurgicale pentru adenom hipofizar cromofob, craniofaringiom, pinealom, gliom optic, teratom, cancer dermoid.
– la adulți, secundar metastazelor hipotalamice cu diferite puncte de plecare sau prin infiltrare leucemică sau limfomatoasă a sistemului supraoptico-hipofizar. Tratamentul este cauzal; dacă hipernatremia persistă, se indică tratament cu DDAVP [1-deamino-(8-D-arginină)-vasopresină].

Tumorile secretante de ACTH sau substanțe ACTH-like (neuroblastoame, feocromocitom) pot asocia hipernatremie, hipopotasemie și alcaloză metabolică; bioumoral ACTH seric este crescut, cortizol seric crescut, excreție urinară crescută de 17-hidroxi și 17-cetosteroizi.

Hipopotasemia apare în:
– leucemie la copii, ca o complicație frecventă, asociată cu alcaloză metabolică și hipofosfatemie;
– aport dietetic scăzut;
– pierderi gastrointestinale: vărsături în cursul chimioterapiei, diaree în adenoamele viloase sau în tumorile cu producție ectopică de polipeptide intestinale vasoactive;
– pierderi urinare excesive în leucemii prin infiltrare leucemică a interstițiului renal și prin leziuni tubulare;
– intrarea în celulele leucemice a K din spațiul extracelular sau intrarea în celule a K în timpul nutriției exclusiv parenterale cu cantități crescute de glucoză.

Hiperpotasemia se asociază lizei tumorale rapide în timpul tratamentului cu chimioterapice a tumorilor mari; se asociază cu hiperuricemie și hiperfosfatemie. Rinichiul se adaptează crescând excreția K, dar mecanismele adaptative pot fi depășite în cazul unei hiperpotasemii severe. Riscul hiperpotasemiei crește în prezența nefropatiei hiperuricemice. La inițierea chimioterapiei sunt necesare hidratarea adecvată și măsurarea electroliților serici.

Dezechilibre acidobazice

Alcaloza metabolică este secundară vărsăturilor și diareei, cu pierdere de KCl și depleție de volum sau ca o complicație a tumorilor secretante de ACTH.

Acidoza lactică tip A (asociată cu hipoperfuzie tisulară) apare la neoplazici cu hipotensiune, sepsis, hipoxie. Tipul B (în absența hipoperfuziei) apare la bolnavi cu leucemie sau limfom; este o acidoză cronică a cărei etiologie este necunoscută; deși celulele leucemice pot produce cantități excesive de acid lactic, acestea depășesc rar capacitatea de metabolizare hepatică.

Hipocalcemia apare în:
– asociere cu hiperfosfatemia în timpul tratamentului limfomului Burkitt sau a leucemiei acute;
– IRA, în asociere cu hiperfosfatemie, hiperuricemie;
– hipoalbuminemii;
– asociere cu sepsisul;
– timpul tratamentului cu L-asparaginază, care afectează funcția glandelor paratiroide;

Hipercalcemia

Complicație frecventă a neoplaziilor; se datorează metastazelor osoase (cu creșterea activității osteoclastice) sau producției tumorale de hormoni cu acțiune osteoclastică.

Limfoamele, limfosarcoamele eliberează un factor activator al osteoclastelor (din clasa limfokinelor) sau $1,25(OH)_2D$. Tumorile renale rabdoide se însoțesc de hipercalcemie în afara metastazelor osoase; celulele lor componente sunt de origine mezenchimală și conțin incluziuni intracitoplasmatice de vimentină, o proteină filamentoasă.

Hipofosfatemia este cauzată de:
- aport deficitar;
- pierderi excesive urinare;
- atragerea fosfaților extracelulari în celulele leucemice unde sunt stocați.

În fazele terminale ale leucemiilor, hipofosfatemia se asociază cu hipopotasemie. O hipofosfatemie severă poate apărea la leucemici, după tratament citotoxic.

Hiperfosfatemia și sindromul de liză tumorală

Sindromul de exces de fosfați se caracterizează prin creștere brutală a fosfatemiei, care produce hipocalcemie cu precipitarea de cristale de fosfat de calciu în cord, alveole, piele, țesut subcutanat, capilare, conjunctiva oculară; apare la 1/3 din leucemici. Se asociază frecvent cu sindromul de liză tumorală, determinat de liza rapidă sub tratament a celulelor leucemice. Complicația cea mai frecventă a hiperfosfatemiei este IRA oligurică. Tratamentul hiperfosfatemiei constă în: suprimarea aportului de fosfați, administrarea de agenți chelatori; pev cu glucoză, aminoacizi esențiali și insulină (transferă P în spațiul intracelular); calcitonină (blochează resorbția osoasă). În cazul apariției IRA, beneficiază de tratament prin HD sau DP.

Hipomagneziemia apare:
- în asociere cu hipocalcemia;
- la pacienții denutriți.

Hipermagneziemia – apare în cursul IRA, în sindromul de liză tumorală, în recăderile leucemice.

Hipouricemia
- în sindrom Fanconi asociat cu mielom multiplu (în care proteinuria Bence-Jones este de tip kappa);
- în sindrom Sjögren;
- în boala Hodgkin, asociată cu hiperuricozurie din cauza unui defect tubular.

Hiperuricemia apare în sindromul de liză tumorală, asociată cu hiperkalemie, hipocalcemie și hiperfosfatemie. În tratamentul de inducție al leucemiilor, al limfomului Burkitt sau al limfosarcoamelor poate apărea nefropatie acută hiperuricemică prin eliberarea de cantități crescute de acid uric din celulele tumorale.

Rahitism

Unele tumori osoase, maligne sau benigne, produc un sindrom asemănător cu rahitismul hipofosfatemic X-linkat. Clinic: dureri osoase, miopatie, scăderea în înălțime datorită colapsului vertebral. La copii apare rahitism, iar la adulți osteomalacie. Biochimic: calciu normal, hipofosfatemie, fosfatază alcalină serică crescută, scăderea reabsorbției tubulare maxime a fosfaților, glicinurie, glicozurie.

Modificările sunt determinate de elaborarea unui factor activator osteoclastic la nivel tumoral și de existența unei conversii deficitare a 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$; factorul activator al osteoclastelor stimulează resorbția osoasă în ciuda PTH normal și a nivelului scăzut al $1,25(OH)_2D$, ceea ce menține o calciurie normală.

Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a tumorii; dacă tumora este inoperabilă, este recomandat tratament medical cu doze crescute de vitamină D și fosfați per os.

Sindromul de liză tumorală – apare la 24 - 48 de ore de la începerea tratamentului antileucemic de inducție; distrugerea blaștilor leucemici eliberează în circulație K și fosfați; fosfații precipită cu calciul, cu apariția nefrocalcinozei și hipocalcemiei; scăderea funcției renale scade excreția de K; clinic: tetanie, convulsii, azotemie, semne EKG de hiperpotasemie.

Profilaxie și tratament
- monitorizarea greutății corporale, a diurezei, electroliților, calciului, fosfaților și acidului uric, zilnic, în primele 4 zile;
- „forțarea" diurezei prin administrarea de manitol sau furosemid (0,5 - 1 mg/kg) cu menținerea diurezei > 100 ml/m²/oră;
- administrarea de hidroxid de aluminiu;
- după alcalinizarea urinei și scăderea uricemiei, se începe tratament cu doze progresiv crescânde de prednison până când numărul de leucocitele scade sub 100.000/mm³;
- alcalinizarea moderată a urinei; un pH > 7 favorizează precipitarea cristalelor de fosfat de calciu;
- pentru hiperpotasemie: polistiren sulfonat de sodiu (1 g de rășină elimină 1 mEq de K), dar poate agrava hipocalcemia;
- nu se administrează calciu fără a se asocia chelatori de fosfați, deoarece accentuează nefrocalcinoza;
- dializă la nevoie.

Afectarea glomerulară în neoplazii

Amiloidoza este cauză de leziuni glomerulare și sindrom nefrotic la bolnavii cu cancer, chiar în absența infecției.

În boala Hodgkin pot apărea GN cu LM, GN membranoasă, GN mezangioproliferativă, GN proliferative, majoritatea lor manifestată prin sindrom nefrotic.

Carcinoame cu diferite puncte de plecare se pot însoți în 10% din cazuri de GN membranoasă.

La copii, tumora Wilms se poate asocia cu leziuni de glomeruloscleroză segmentală şi focală cu evoluţie progresivă către IRC.

Patogenia leziunilor glomerulare:

– celulele tumorale din mielomul multiplu secretă lanţuri uşoare de Ig; în boala Hodgkin şi în carcinoame, amiloidoza este determinată de proteina AA;
– leziunile glomerulare care nu sunt determinate de amiloidoză sunt produse prin mecanism imun, Ag fiind de cauză tumorală; la nivel glomerular există depozite granulare de IgG, iar în GN membranoase depozite de Ig şi C;
– unele tumori pot produce crioglobuline, macroglobuline sau lanţuri uşoare de Ig ce produc leziuni glomerulare;
– apariţia LM din boala Hodgkin poate fi determinată de alterarea imunităţii celulare din această afecţiune.

Complicaţiile la nivel renal ale terapiei anticanceroase

Liza celulelor tumorale sub tratament duce la eliberarea unor substanţe ce produc hiperfosfatemie, hiperuricemie şi hiperpotasemie = sindromul de liză tumorală.

O serie de agenţi antineoplazici (cis-platinium, mitramicin, streptozocin, L-asparaginază) sunt nefrotoxice; efectul nefrotoxic este amplificat de asocierea de antibiotice nefrotoxice, iradiere, obstrucţie a fluxului urinar prin mase tumorale, metaboliţi tumorali cu efect toxic direct asupra structurii rinichiului.

Metotrexatul în doze mari, folosit în terapia de inducţie a limfoamelor non-Hodgkiniene sau în osteosarcoame, poate provoca IRA oligurică.

Vincristina sau ciclofosfamida, în doze mari, pot altera excreţia renală a apei şi produc hiponatremie.

Bibliografie

1. Andreucci V.E., Fine L.G., *International Yearbook of Nephrology,* Springer-Verlag, Berlin, 1992.

2. American College of Rheumatology, *Criteria for Classification of Vasculitis,* Arthritis Rheum. 33, 1990.

3. Ballow J.E., *Renal Vasculitis,* Kidney Int. 27, 1985.

4. Berns J.S., Kaplan B.S., Mackow R.C., Hefter L.G., *Inherited Hemolytic Uremic Syndrome in Adults,* Am. J. Kidney Dis. 19, 1992.

5. Boers M., *Renal Disorders in Rheumatoid Arthritis,* Semin. Arthritis Rheum. 20, 1990.

6. Bourgoignie J.J., Meneses R., Ortiz C., Jaffe D., Pardo V., *The Clinical Spectrum of Renal Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus,* Am. J. Kidney Dis. 12, 1988.

7. Brenner B.M., Rector F.C. Jr, *The Kidney,* ed. 5, WB Saunders, Philadelphia, 2004.

8. Cameron J.S., Davison AM, Grunfeld JP, Ker DNS, Ritz, E, Winearls CG., *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology,* Oxford University Press, London, 1998.

9. Ciocâlteu A, sub redacţia: Nefrologie ed a 2-a, Ed. Infomedica 2001.

10. Condonnier D.J., Renvernez J.C., Vialtel P., Dechelette E., *The Kidney in Mixed Cryoglobulinemias,* Kidney Int. 35, 1989.

11. Davison A.M., Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, 1998.

12. Drueke T.B., *Beta-2-Microglobulin Amyloidosis and Renal Bone Disease,* Miner Electrolyte Metab. 17, 1991.

13. Edelman C.M., *Pediatric Kidney Disease,* ed. 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992.

14. Ganeval D., Rabian C., Guerin V., *Treatment of Multiple Myeloma With Renal Involvement,* Adv. Nephrol. 21, 1992.

15. Greenberg A., *Primer on Kidney Diseases,* National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994.

16. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, Hotta N: "Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11, suppl. 5, 1996.

17. Hannedouche T., Grateaw G., Noel L., *Renal Granulomatous Sarcoidosis: A Clinical and Pathological Study,* Nephrol. Dial. Transpl. 5, 1990.

18. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995.

19. Jacobson H.R., Striker G.E., Klahr S., *The Principles and Practice of Nephrology,* Mosby-Year Book, 2003.

20. Jayne D.R.W., Marshall P.D., Jones S.J., Lockwood C.M., *Antibodies to GBM and Neutrophil Cytoplasm in Rapidly Progressive Glomerulonephritis,* Kidney Int. 37, 1990.

21. Jennette J.C., Falk R.J., *Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Associated Diseases: A Review,* Am. J. Kidney Dis. 15, 1989.

22. Johnson R.R., Gretch D.R., Yamabe H., *Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitic C Virus Infection,* N. Engl. J. Med. 328, 1993.

23. Kaplan B.S., Cleary T.G., Obrig T.G., *Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of the Hemolytic Uremic Syndromes,* Pediatr. Nephrol. 4, 1990.

24. Kincaid - Smith P., d'Apice A.J.F., Atkins R.L., *Progress in Glomerulonephritis,* John Wiley & Sons, New York, 1979.

25. Kramer-Guth A, Quaschning T, Pavenstadt H, Galle J, Nauck M, Baumstark MW, Schollmeyer P, Marz W, Wanner C: "Uptake and metabolism of lipoproteins from patients with diabetes mellitus type II by glomerular epithelial cells", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 12, nr. 7, july, 1997.

26. Massry SG, Sellers AL: Clinical Aspects of Uremia and Dialysis, Williams & Wilkins, Baltimore, 1976.

27. Massry S.G., Glassock R.J., *Textbook of Nephrology,* ed. 3, Williams and Wilkins, Baltimore, 2001.

28. Melvin M Schwartz, Edmund J Lewis, Thomas Leonard-Martin, Julia Breyer Lewis, daniel Battle: "Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with rethinopathy", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13, nr. 10, october, 1998.

29. Mogensen CE: "The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus", Martinus Nijhoff, Boston, 1988.

30. Norris S.H., *Paraneoplastic Glomerulopathies*, Semin. Nephrol. 13, 1993.

31. Passa P: "Diabetic nephropathy in the NIDDM patient on the interface between diabetology and nephrology. What do we have to improve ?", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 12, nr. 7, july, 1997.

32. Pasquali S., Banfi G., Zuchelli A., *Lupus Membranous Nephropathy: Long-term Outcome*, Clin. Nephrol. 39, 1993.

33. Rychlik I, Miltenberg-Miltenyi G, Ritz: "The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13, suppl. 8, 1998.

34. Romoşan I: "Rinichiul – ghid de diagnostic şi tratament", Editura Medicală, 1999.

35. Salant D., *Immunopathogenesis of Crescentic Glomerulonephritis and Lung Purpura*, Kidney Int. 32, 1987.

36. Savage C.O.S., Winearls C.G., Evans D.J., *Mycroscopic Polyarteritis: Presentation, Pathology and Prognosis*, Q. J. Med. 56, 1985.

37. Schomig M, Ritz E: "Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 15, suppl. 5, 2000.

38. Schrier R.S., Gottschalk C.W., *Diseases of the Kidney*, Little, Brown, Boston, 1992.

39. Schrier RW: Dsease of the kidney and urinary tract, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.

40. Schrier RW: Manual of Nephrology, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

41. Serra A., Cameron J.S., *Clinical and pathological aspects of renal vasculitis*, Semin. Nephrol. 5, 1985.

44. Solomon A., Weiss D.T., Kattine A., *Nephrotoxic Potential of Bence Jones Proteins*, N. Engl. J. Med. 324, 1991.

45. Sugiyama S, Miyata T, Horie K, Lida Y, Tsuyuki M, Tanaka H, Maeda K: "Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11, suppl. 5, 1996.

46. Tarnow L: "Genetic pattern in diabetic nephropathy", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11, nr. 3, march, 1996.

47. Tischer C.C., Brenner B.M., *Renal Pathology*, ed. 2, J.P. Lippincontt, Philadelphia, 1994.

48. Tisher C. Craig, Wilcox S. Chirstopher: Nephrology & Hypertension, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

49. Toeller M, Buyen AE: "Protein intake – new evidence for its role in diabetic nephropathy", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13, nr. 8, august, 1998.

50. Ursea N., *Tratat de nefrologie*, editura Artprint, Bucureşti, 1994.

51. Zucchelli P: "Calcium channel blockers in diabetic nephropathy – is there a life after the ABCD trial ?", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13, nr. 8, august, 1998.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

capitolul 10

BOLILE CHISTICE ALE RINICHIULUI

Stoica Livia, Spătaru Daniela Margareta, Popescu Paula

A. Generalităţi

Chisturile apar prin dilataţia unei porţiuni din nefron cu formarea unei cavităţi căptuşite de un epiteliu, pline cu lichid sau material semisolid. În formarea chisturilor pot interveni: leziuni ale matricei extracelulare înconjurătoare, secreţie continuă de lichid, hiperplazia epiteliului din peretele chistului.

B. Bolile chistice renale pot fi clasificate în:

1. Boli ereditare

a. Care afectează atât cortexul, cât şi medulara

(1) Transmitere autosomal dominanantă
– boala polichistică renală autosomal dominantă:
  – linkată de cromosomul 16 (BPRAD tip I);
  – linkată de cromosomul 4 (BPRAD tip II).
– scleroza tuberoasă;
– boala von Hippel-Lindau;
– boala glomerulochistică.
(2) Transmitere autosomal recesivă
– boala polichistică renală autosomal recesivă.

b. Care afectează numai medulara

– boala chistică a medularei/nefronoftizia juvenilă familială.

2. Anomalii cromozomiale ce induc un sindrom chistic renal

3. Boli negenetice
– boala chistică hipokaliemică;
– chisturi simple;
– boală chistică renală dobândită;
– rinichiul spongios medular;
– rinichiul multichistic congenital.

Cele mai frecvente: rinichiul spongios medular, boala polichistică autosomal dominantă, scleroza tuberoasă.

4. Boala polichistică renală dobândită (BPRD)

C. Boli chistice ereditare cu afectare cortico-medulară

1. Boala polichistică renală autosomal dominantă (BPRAD)

a. Epidemiologie

BPRAD este o afecţiune sistemică caracterizată prin prezenţa de chisturi distribuite difuz în ambii rinichi. Gena responsabilă este localizată pe locusul a1 al hemoglobinei de pe braţul scurt al cromozomului 16 în tipul 1 (peste 90% din populaţia de rasă albă; 25% din pacienţi nu au AHC de BPR; toţi pacienţii cu deleţia braţului scurt al cromozomului 16 dezvoltă chisturi până la 80 de ani; doar 50% dezvoltă IRC) şi pe braţul scurt al cromozomului 4 în tipul 2 (10% din populaţia albă). Clinic, cele două forme sunt diferite, în

sensul că BPRAD tip 1 debutează mai precoce, iar HTA și IRC apar mai devreme decât în tipul 2. Incidență 1%; boala afectează ambele sexe în aceeași măsură. Se manifestă clinic în decadele 3–4.

BPRAD este produsă de mutații în trei gene distincte:

- PKD_1
  - situată pe brațul scurt al cromozomului 16
  - codifică o glicoproteină membranară multifuncțională, numită policistina 1.
- PKD_2
  - situată pe brațul lung al cromozomului 4 (regiunea 4q21-22); PKD_2 - codifică o proteină membranară, numită policistina 2.
- PKD_3
  - genă încă nelocalizată și foarte rară.

PKD_1 - prezintă afectare hepatică în 60% din cazuri și anevrisme cerebrale în 10-15% din cazuri.

PKD_2 - se asociază frecvent cu diverticuloza colonică, anevrisme aortice și prolaps de valvă mitrală.

b. Metode de diagnostic: istoric familial; examen fizic; date de laborator; imagistica; analiza linkajului genetic.

Dintre tehnicile imagistice, ecografia este cea mai utilă, întrucât nu expune la iradiere și are un randament diagnostic bun, evidențiind chisturi > 0,5 cm. În cazuri rare, când diagnosticul nu se poate pune ecografic, chisturile se evidențiază prin tomografie computerizată, dar aceasta se însoțește de riscurile iradierii și ale expunerii la substanța de contrast și este costisitoare; în plus, la copil este dificil de executat. Analiza genetică este o metodă foarte scumpă și nu aduce informații clinice la un pacient care a dezvoltat deja chisturi. Este rezervată unor cazuri speciale: persoanele ce vor să doneze un rinichi unui membru din familie sau cei care și-ar schimba planning-ul familial în caz de test pozitiv. Caracteristic pentru polichistoza renală cu IRC, este discrepanța între gradul anemiei (ușoară) și nivelul crescut al creatininemiei.

c. Clinic

Boala poate debuta cu durere, hematurie, infecție renală, HTA sau azotemie progresivă. Un număr mare de bolnavi pot fi asimptomatici, fiind descoperiți întâmplător. Durerea abdominală sau în flanc este simptomul cel mai frecvent; poate fi cronică, prin întinderea capsulei și tracțiunea pediculului renal sau durere acută determinată de ruptura unui chist, nefrolitiază sau neoplasm. Scăderea capacității de concentrare urinară, manifestată prin poliurie, polidipsie și nicturie, apare în fazele avansate ale bolii, fiind determinată de pierderea progresivă a funcției renale; poate însă participa și un defect celular intrinsec al epiteliului chisturilor. HTA apare precoce la circa 60% din bolnavii cu funcție renală normală; chiar înainte de apariția insuficienței renale, există o relație între severitatea bolii și apariția insuficienței renale. HTA este determinată de mărirea chisturilor, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (în aparatul juxtaglomerular, pereții arterelor mici și țesutul fibros din jurul rețelei vasculare există un număr crescut de celule care secretă renină). Hematuria este o altă modalitate de debut întâlnită frecvent. Este adesea macroscopică și apare mai ales la hipertensivii cu rinichi mari. Deși se consideră că hematuria este secundară hemoragiei intrachistice cu ruptură, aceasta nu apare dacă chisturile nu sunt conectate cu spațiul urinar. Bolnavii necesită rar transfuzii de sânge. Hematuria asociată cu durere în flanc trebuie să ridice suspiciunea nefrolitiazei și infecției, iar cea care apare pentru prima dată după vârsta de 50 de ani și e asociată cu febră și scădere ponderală, ridică suspiciunea unui neoplasm renal. Hematuria poate fi cauzată și de malformații vasculare.

Nefrolitiaza apare la aproximativ 1/5 din bolnavi, mai frecvent cu calculi de acid uric sau de oxalat de calciu. Infecțiile, în special ale tractului urinar inferior, sunt frecvente, dar pot apărea și pielonefrite sau infecția chisturilor. Diagnosticul diferențial dintre pielonefrite și infecția chisturilor este dificil, dar este important, pentru că tratamentul este diferit. Durerea renală localizată, eventual un chist palpabil sunt sugestive pentru piochist; deoarece majoritatea chisturilor nu comunică cu spațiul urinar, uroculturile sunt adesea sterile; frecvent, hemoculturile sunt pozitive. Pielonefritele se manifestă prin piurie, uroculturi pozitive, cilindri leucocitari. Infecția chisturilor este produsă de obicei de germeni Gram-negativi. Clinic, lipsa de răspuns după 3–4 zile la tratamentul cu antibioticele folosite pentru tratarea unei pielonefrite sugerează piochist. Pacienții cu infecție a chisturilor trebuie tratați cu antibiotice lipofile (sulfamide, ciprofloxacin, norfloxacin) care penetrează mai bine în chisturi.

BPRAD poate fi însoțit și de manifestări extrarenale:

- chisturile hepatice sunt cele mai frecvente (1/3 din pacienți); de obicei, apar la vârste înaintate; la femei, numărul și mărimea chisturilor hepatice sunt legate de numărul sarcinilor. Funcția hepatică nu este afectată de prezența chisturilor, dar în afectările masive poate apărea durere sau dispnee, care necesită

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

decompresie chirurgicală sau percutană. Chisturile hepatice apar treptat la toţi pacienţii cu BPRAD menţinuţi în viaţă prin tehnici de epurare extrarenală;
– 10% din pacienţi au chisturi pancreatice; se găsesc frecvent în forma PKD_1;
– 5% din pacienţi au chisturi splenice;
– diverticulii colonici reprezintă manifestarea extrarenală cea mai frecventă la pacienţii hemodializaţi cronic. Se complică frecvent cu perforaţie şi sepsis;
– afectare cardiacă: valvulară (prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, prolaps de tricuspidă); hipertrofie ventriculară stângă secundară HTA. Reducerea rezistenţei structurale a matricei extracelulare este determinată de alterările proporţiei şi modului de dispunere a colagenului tip IV, proteoglicanilor, undulinei, fibronectinei, tenascinei.
– anevrisme intracraniene pot apărea cu o frecvenţă de 1–40% şi au risc mai mare de ruptură decât în populaţia generală. Diagnosticul se stabileşte prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică nucleară. (este rezervată detectării şi urmăririi în dinamică a anevrismelor < 5mm).

d. Anatomie patologică

În BPRAD există o anomalie a citoscheletului, reprezentată de un defect al unei proteine a matricei extracelulare, responsabilă de proasta localizare a pompei Na–K dependente de ATP-ază. Rinichii pot atinge dimensiuni foarte mari (până la 40 cm lungime şi 8 kg greutate; nu există o corelaţie între greutate şi disfuncţionalitate). Aspectul macroscopic este reniform, cu multiple chisturi străbătând parenchimul, pline cu lichid limpede sau sanguinolent; pe măsură ce chisturile cresc, parenchimul renal dispare; evoluţia către IRC e însoţită de fibroză şi atrofie interstiţială, secundare ischemiei produse de compresia chisturilor. Afectarea glomerulară este minimă. Din fazele precoce apare arterioscleroză, ceea ce arată că HTA joacă rol important în progresia bolii. Studiile de microdisecţie evidenţiază chisturile ca diverticuli în capsula Bowman, tubul proximal, ansa Henle şi tubul distal. Aceasta reprezintă mai puţin de 10% din celulele tubulare. ME evidenţiază că, pe măsură ce cresc, chisturile nu comunică cu tubii de origine. Chisturile cu origine în nefronul distal (chisturi gradient) prezintă epiteliu cu celule cuboidale înalte, cu canale intercelulare şi joncţiuni apicale închise; fluidul din chisturi are concentraţie scăzută de sodiu şi concentraţii mari de protoni, potasiu, creatinină, uree faţă de concentraţiile plasmatice. Aceste chisturi nu concentrează antibioticul. Restul chisturilor (chisturi nongradient) au concentraţii de electroliţi asemănătoare cu cele din ser, epiteliu cuboidal plat fără canale intercelulare, iar joncţiunile apicale sunt deschise; concentrează bine antibioticul. Creşterea chisturilor e însoţită de acumularea fluidului în chisturi; aceasta se datorează unui defect de transport al sodiului la nivelul epiteliului chistic.

e. Tratament. Evoluţie. Prognostic

Tratamentul este simptomatic sau/şi al complicaţiilor.

Durerea: analgezice pentru durerea cronică, dar AINS cu prudenţă, deoarece scad FSR; chisturile gigante care dau dureri cronice severe pot beneficia de drenaj percutan; scleroză cu etanol sau tratament chirurgical (procedeul Rowsing), care constă în aspirarea fluidului şi îndepărtarea chirurgicală a peretelui chistic.

Diselectrolitemiile: se recomandă ingestia a mai mult de 2 l lichide/zi. Dieta hiposodată se recomandă doar dacă HTA sau/şi insuficienţa cardiacă sunt refractare la terapie. Hiperkaliemia apare rar, doar în caz de oligurie – în condiţii de sepsis sau în stadiul terminal al IRC – ca terapie se administrează răşini schimbătoare de ioni.

HTA: restricţiei de sare i se preferă administrarea de diuretic; IEC sunt de elecţie pentru pacienţii cu funcţie renală normală. La pacienţii cu insuficienţă renală, IEC se administrează cu prudenţă, datorită riscului de IRA (reversibilă) şi hiperkaliemie (mai ales la cei cu hipovolemie). Se mai pot folosi blocanţii canalelor de calciu sau inhibitorii adrenergici.

Anevrismele cerebrale: riscul ruperii lor este maxim la diametrul > 1 cm. Peste această dimensiune se poate lua în discuţie sancţiunea chirurgicală.

Hematuria: necesită spitalizare; în absenţa infecţiei este suficient repaus la pat minimum 48 de ore şi tratarea HTA; asigurarea unei diureze > 2000 ml/24 ore. În cazul hematuriei masive/recurente se foloseşte tehnica infarctizării arteriale transcateter. La cei cu IRC este necesară corectarea diatezei hemoragice.

Infecţia renală: poate fi infecţie urinară joasă (mai frecvent la femei; se tratează cu antibiotice uzuale), PNA sau infectarea chisturilor. PNA se tratează cu antibiotic administrat parenteral, ulterior per os până când piuria şi simptomele sunt absente timp de 2 săptămâni. Absenţa răspunsului la antibioticele lipofobe (cefalosporine, aminoglicozide, peniciline) este sugestivă pentru infecţia chisturilor; în acest caz, se administrează antibiotice liposolubile (ciprofloxacină, norfloxacină, trimetoprim) timp îndelungat (3–6 luni).

Rar, nefrectomia este unica soluție terapeutică (accentuează anemia și prezintă risc operator crescut).

Litiaza: este frecvent de natură oxalocalcică. Indicațiile terapeutice sunt cele ale litiazei urinare. De menționat necesitatea intervenției urologice în urgență, în cazul obstrucției complicate cu infecție severă cu germeni rezistenți, selecționați în urma antibioterapiei de cursă lungă.

Chisturile hepatice: nu impun terapie particulară, mai ales că evoluția lor este benignă.

Sarcina: la pacientele cu BPRAD necomplicată, evoluție normală; sarcina nu agravează boala.

IRC: aproximativ 50% din cazuri evoluează cu IRC, bărbații mai devreme decât femeile.

Pacienții cu BPRAD suportă bine HD; de regulă, Ht > 25% permite neadministrarea eritropoietinei; există riscul mai frecvent al complicațiilor trombotice, ca și necesitatea unor ședințe mai lungi de dializă. În caz de hematurie, se va face heparinizare regională. În perioada de dializă, cele mai frecvente cauze de deces sunt IMA, infecțiile și AVC. Dializa peritoneală (DP) este formal contraindicată datorită disconfortului produs de ascita artificială, a infecțiilor abdominale mai frecvente și a complicațiilor hemoragice. Transplantul renal evoluează favorabil. Nefrectomia nu este recomandată decât din rațiuni de ordin chirurgical. În cazuri cu infecții severe, recurente, hematurie severă, recurentă sau în cazul suspiciunii de carcinom renal poate fi necesară nefrectomia uni- sau bilaterală. Sfatul genetic este esențial pentru prevenirea bolii și impune identificarea pacienților tineri, din familii cu antecedente de BPR.

f. BPRAD la copii și nou-născuți

Simptomele BPRAD la copii și nou-născuți variază de la feți cu rinichi măriți bilateral la copii asimptomatici, diagnosticați în cadrul unui program de screening. Copiii diagnosticați precoce (intrauterin sau perinatal) au tendința la boală mai severă. Cel mai frecvent semn clinic la copil este masa palpabilă în flanc. Intrauterin, diagnosticul poate fi pus prin ecografie începând din săptămâna 14 de gestație; modificările ecografice sunt identice cu cele din boala polichistică renală autosomal recesivă (BPRAR); diferențierea celor două afecțiuni este importantă; în tabelul de mai jos sunt prezentate principalele caractere ale celor 2 afecțiuni la copii:

	BPRAR	BPRAD
Manifestări la masă abdominală; naștere	masă abdominală;	masă abdominală;
	HTA - 90%;	HTA - 30%;
	hematurie foarte rară;	hematurie frecvent;
	scăderea capacității de concentrare.	scăderea capacității de concentrare.
Manifestări în copilărie	facies Potter;	
	dureri abdominale;	asimptomatici;
	greață/vărsături;	hematurie macroscopică;
	hepatosplenomegalie;	masă abdominală;
	colangită bacteriană.	infecții de tract urinar.
Manifestări extrarenale	fibroză hepatică;	afectare cardiacă;
	hipertensiune portală.	anevrisme intracraniene (rare).
Aspect ecografic in utero	rinichi măriți bilateral cu ecogenitate crescută.	rinichi măriți bilateral cu ecogenitate crescută.
Aspect imagistic în copilărie	chisturi bilaterale (ocazional);	chisturi bilaterale;
	ducte intrahepatice dilatate.	nu există afectare hepatică.
Metode de diagnostic	– screening-ul fraților și părinților pentru chisturi;	– screening-ul părinților și bunicilor pentru chisturi;
	– eventual biopsie hepatică;	
	analiză genetică.	analiza genetică.

2. Scleroza tuberoasă (ST)

a. Epidemiologie

ST este o facomatoză caracterizată prin prezența de hamartoame în numeroase organe, cu excepția nervilor periferici și a sistemului musculoscheletal. Gena responsabilă este localizată pe locusul ABO al cromozomului 9. Există două gene susceptibile: TSC1 situată pe cromozomul 9q34 și TSC 2 pe cromozomul 16p13.

b. Manifestăti clinice. Diagnostic

În ordinea frecvenței apar: afectare neurocutanată, angiomiolipoame renale, chisturi renale și rabdomioame în cord. Leziunile cutanate apar aproape la toți bolnavii și constau în: macule hipomelanotice, angiofibroame faciale, fibroame peri-

unghiale; diagnosticul leziunilor cutanate este completat de examenul în lumină ultravioletă. Afectarea cerebrală constă în noduli subependimali (evidențiați tomografic) și tuberculi corticali (evidențiați prin RMI) – ambele leziuni sunt patognomonice.

Clinic: triada retardare mentală–convulsii–adenoame sebacee.

La nivel renal, angiomiolipoame, chisturi, carcinom renal; diagnosticul se face ecografic sau/și prin tomografie computerizată; angiomiolipoame unice renale pot apărea, foarte rar, în populația generală, dar prezența lor bilaterală în rinichi este patognomonică pentru ST; diferențierea angiomiolipoamelor renale de un carcinom renal poate necesita uneori puncție biopsie renală.

Simptomele de afectare renală constau în durere lombară sau în flanc, hematurie, hemoragie retroperitoneală, HTA și insuficiență renală. Incidența scăzută a insuficienței renale se datorează morții precoce prin complicații neurologice. Insuficiența renală se datorează compresiei bilaterale ureterale prin tumori adiacente sau secundar înlocuirii parenchimului renal de către chisturi și angiomiolipoame. Leziunile dermatologice prezente la aproape toți bolnavii sunt: macule hipomelanotice, angiofibroame faciale, fibroame periunghiale.

c. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt măriți de volum cu hamartoame angiomiolipomatoase, compuse din mușchi netezi, grăsime, vase sanguine. Chisturile apar rar, sunt bilaterale, multiple; sunt căptușite cu un epiteliu hiperplastic eozinofilic caracteristic.

d. Tratament. Evoluție

Jumătate din bolnavi decedează înainte de 20 de ani. Prin îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament neurologic, după vârsta de 30 de ani, cauza principală de deces este renală.

3. Boala von Hippel-Lindau (VHL)

a. Epidemiologie

VHL este tot o facomatoză, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin multiple neoplasme, incluzând angioame retiniene, hemangioblastoame cerebeloase, carcinoame renale, hemangioblastoame spinale și feocromocitoame; se asociază frecvent chisturi renale, pancreatice și epididimale. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 3 și face parte din familia genelor supresoare tumorale.

b. Manifestări clinice. Diagnostic

Debutul bolii apare de obicei în decada a 3-a de viață, cu angioame retiniene sau hemangioblastoame cerebeloase. Prezența de hemangioblastoame multiple cerebrale este patognomonică pentru VHL; sunt detectate prin RMI. Carcinomul renal este o altă manifestare a bolii, fiind diagnosticat prin TC, RMI sau ecografie. Chisturile renale apar în circa 76% din cazuri. HTA se datorează feocromocitoamelor (20% din totalul feocromocitoamelor sunt manifestări ale VHL).

c. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt moderat crescuți în volum, cu mase solide și chistice atât în medulară, cât și în corticală, deformând conturul renal normal.

d. Tratament. Evoluție

Angioamele retiniene se tratează prin laserterapie. Hemangioblastoamele nu sunt rezecate dacă nu sunt simptomatice. Cauza principală de deces este carcinomul renal, care apare în jurul vârstei de 60 de ani; datorită caracterului agresiv, sunt necesare screening-ul tuturor pacienților și rezecția precoce a carcinomului; nu se cunoaște încă avantajul nefrectomiei bilaterale la bolnavii cu carcinom renal.

4. Boala polichistică renală autosomal recesivă (BPRAR)

a. Epidemiologie

BPRAR se caracterizează prin prezența de chisturi renale bilaterale fără displazie; ficatul este întotdeauna afectat prin fibroză hepatică. Boala se transmite autosomal recesiv și gena responsabilă este localizată pe cromozomul 6 în regim 6p21. Incidență 1/16 000. Este evidentă de la naștere și frecvent letală în primul an de viață, deci nu se întâlnește în AHC ale pacientului.

b. Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul diferențial în perioada perinatală se face cu tumoarea Wilms bilaterală, nefroblastomatoza, boala glomerulochistică și BPRAD. Diagnosticul pozitiv se stabilește prin istoric familial, examenul ecografic al tuturor membrilor familiei, ecografia renală și hepatică a tuturor bolnavilor, rar biopsie hepatică. Ecografia efectuată în perioada intrauterină sau neonatală evidențiază mase renale mărite cu margini imprecis delimitate. Creșterea difuză a ecogenității maschează limita dintre corticală, medulară și sinusul renal. Rar apar chisturi renale, de obicei sub 2 cm. Ecogenitatea crescută poate să nu apară până în săptămâna de gestație 14–16, neputându-se face diagnosticul diferențial între BPRAD și BPRAR.

c. Clinic

Copiii care sunt simptomatici în perioada perinatală și neonatală dezvoltă o formă de boală mult mai severă; cei care devin simptomatici mai târziu, în timpul copilăriei, au afectare renală mai ușoară, dar afectarea hepatică este mai severă. Nou-născuții pot avea facies Potter cu fante oculare adânci, nas aplatizat, micrognație, urechi mari. Majoritatea decedează prin sindrom de

detresă respiratorie determinat de hipoplazie pulmonară sau prin pneumotorax. Cei diagnosticați după primul an de viață prezintă greață, vărsături, dureri abdominale cu hepatosplenomegalie, colangită bacteriană și hemoragie digestivă prin varice. Capacitatea urinară de concentrare și de acidifiere sunt scăzute. Majoritatea copiilor au HTA. Pe măsură ce se dezvoltă IRC, apar tulburări de creștere, anemie, osteodistrofie renală.

d. Anatomie patologică

La naștere, rinichii sunt măriți în volum, cântărind până la de 10 ori mai mult decât normal; mărimea rinichilor este maximă între 1 și 2 ani, apoi începe să scadă, până la 4–5 ani. Chisturile reprezintă porțiunea terminală a tubilor colectori dilatați; sunt structuri aliniate radial și dilatate fuziform așezate pe un epiteliu columnar sau cuboidal. Ectazia ductelor medulare este patognomonică. Tardiv, așezarea radială a tubilor colectori ia forma neregulată sferică chistică. Ficatul prezintă fibroză portală cu ducte biliare dilatate și comunicante. Ductele principale interlobulare sunt adesea absente și uneori pot fi prezente aspecte de boală Caroli. În evoluție se dezvoltă hepatosplenomegalie și hipertensiune portală.

e. Tratament. Evoluție

Bolnavii diagnosticați în primul an de viață au mortalitate mare (aproximativ 60%). Nu există tratament etiologic, doar simptomatic. De obicei, nou-născutul cu BPRAR este anuric și cu insuficiență respiratorie severă. Insuficiența renală este de importanță secundară și rareori cauza morții. Se practică terapie de resuscitare pentru insuficiența respiratorie dacă nu există hipoplazie pulmonară, dar complicațiile sunt frecvente: pneumomediastin, pneumotorax, emfizem interstițial.

Cazurile rare care supraviețuiesc perioadei neonatale au, inițial, funcție renală cvasinormală, cu evoluție variabilă, dar progresivă și instalarea IRC după aproximativ 5 ani. Tulburările de creștere urmează gradul sclerozei renale progresive. În cazul instituirii HD, se recomandă un aport proteic de 1,5–2 g/kg/zi. HD nu este contraindicată, dar coexistența fibrozei hepatice progresive impune ca terapie de elecție și de urgență dublul transplant – renal și hepatic. HTA produce HVS. Răspunde la terapia obișnuită a HTA din bolile renale. Edemul răspunde favorabil la restricția sodată și saluretice. Sindromul de insuficiență hepatică apare după aproximativ 5 ani de la naștere și e însoțit de hipertensiune portală cu hemoragie digestivă frecventă și hipersplenism hematologic. Shunt-urile portocav și splenorenal au eficiența cunoscută. Deoarece susceptibilitatea la infecții este crescută, se recomandă evitarea oricăror manevre urologice. Terapia este similară celei din BPRAD.

Sfatul genetic: fiecare cuplu care dă naștere unui copil cu BPRAR trebuie să știe că fiecare copil are o neșansă din patru de a face boala și o neșansă din două de a fi purtător al genei anormale. Bolnavii care supraviețuiesc îndeajuns pentru a deveni părinți, au un risc mai mic de a procrea copii bolnavi.

D. Boli chistice ce afectează numai medulara

Boala chistică a medularei (BCM)/Nefronoftizia juvenilă familială (NJF)

a. Epidemiologie

NJF/BCM reprezintă o boală complexă cu heterogenitate genetică, dar au fost discutate și ca entități separate. Sunt afecțiuni rare. NJF se transmite autosomal recesiv, se manifestă clinic în jurul vârstei de 10 ani și apare cu frecvență egală pe sexe. BCM se transmite autosomal dominant sau sporadic, debutul clinic fiind în jurul vârstei de 30 de ani. Clinic și anatomopatologic sunt similare. NJF este mai frecvent asociată cu manifestări extrarenale: retiniene, scheletice, aminoacidurie, fibroză hepatică, leziuni ale SNC.

b. Diagnostic pozitiv

Defectul genetic este localizat pe brațul scurt al cromozomului 2 în NJF; nu s-au evidențiat markeri genetici în BCM. Ecografia sau tomografia computerizată sunt metodele cele mai sensibile de diagnostic, evidențiind chisturi medulare mici (2–10 mm diametru) cu cortex subțiat și slabă delimitare a joncțiunii corticală-medulară. Nefrograma UIV evidențiază cortex subțiat cu dilatații neomogene restrânse la nivelul medularei și piramide medulare dilatate translucente. Acumularea substanței de contrast poate forma „inele" în piramide, ceea ce este considerat patognomonic pentru această afecțiune. Sistemul pielocaliceal este distorsionat, cu arii întinse și comprimate datorită modificării configurației medularei. Biopsia țesutului medular confirmă diagnosticul.

c. Clinic

Debutul afecțiunii este cu polidipsie și poliurie (secundare defectului de concentrare renală), simptome de anemie, tulburări de creștere, azotemie și HTA. Urinar, apare proteinurie sub 1 g/24 ore și ocazional cilindri leucocitari sau hematici. Defectul de concentrare urinară este mai mare decât gradul insuficienței renale. O parte din bolnavi prezintă „nefropatie cu pierdere de sare" și TA normală.

d. Anatomie patologică

În fazele terminale, rinichii sunt palizi și contractați cu suprafață fin granulară, cortex subțiat fără necroză papilară sau modificări ale pelvisului renal. Greutatea rinichilor este circa jumătate din normal. Joncțiunea corticomedulară este imprecis delimitată, iar în medulară apar chisturi cu dimensiuni cuprinse între 1 mm și 1 cm, așezate în apropierea joncțiunii corticomedulare; în 25% din cazuri, chisturile lipsesc (forma achistică). Microscopic, chisturile au un diametru de aproximativ 2 mm, sunt tapetate de un epiteliu plat cuboidal, caracteristic ductului colector și conține un material granular eozinofilic proteinos. Glomerulii sunt în număr scăzut, micșorați și hialinizați; e asociată fibroza periglomerulară și fibroza interstițială. Tubii sunt atrofiați cu arii de dilatație și îngroșare a membranei bazale; modificările tubulare sunt de amploare mult mai mare decât cele glomerulare, de aceea afecțiunea a fost încadrată în cadrul nefritelor interstițiale familiale. Microscopia electronică evidențiază îngroșarea membranei bazale tubulare, împărțirea ei în lamele fine și groase suferind, în final, dezintegrare și colaps. Producția de colagen IV este alterată, modificările fiind similare cu cele din sindromul Alport, ceea ce sugerează o tulburare de dezvoltare a membranelor bazale și în NJF.

e. Evoluție. Tratament

Deși cele 2 afecțiuni au vârste diferite de debut, în ambele deteriorarea funcției renale este rapidă, ajungându-se în uremie după circa 4 ani de la debut. Transplantul poate fi efectuat cu succes, neînregistrându-se recurența bolii pe grefă.

E. Tulburări de dezvoltare

1. Rinichiul spongios medular (RSM)

a. Generalități

RSM se caracterizează prin dilatarea ductelor colectoare din medulara internă, ceea ce conferă un aspect spongios al rinichiului. Este o afecțiune congenitală; apare cu frecvență egală pe sexe. Uneori, se poate asocia cu alte sindroame congenitale, cum ar fi hemihipertrofia congenitală.

b. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul RSM se face pe UIV, care evidențiază aspectul caracteristic de „buchet de flori" dat de ductele colectoare dilatate care se umplu cu substanța de contrast.

c. Clinic

Debutul bolii este în decada 4–5, cu colică renală secundară litiazei, hematurie macroscopică sau cu infecție. Nefrocalcinoza apare la jumătate din bolnavi. Nu este afectat alt organ. Majoritatea calculilor sunt calcici. Aproape toți pacienții prezintă hipercalciurie. Proteinuria este sub 500 mg/zi. Funcția renală este normală, cu excepția defectelor de concentrare urinară și a acidozei tubulare distale.

d. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt de formă, aspect și dimensiuni normale; pe secțiune apare dilatația ductelor colectoare din medulara internă și porțiunea papilară, cu calcificări intraductale în jumătate din cazuri.

e. Evoluție. Tratament

În absența complicațiilor, boala evoluează rar către IRC. Tratamentul constă în prevenirea formării calculilor, infecției și a hemoragiei. La bolnavii cu hipercalciurie se pot administra diuretice tiazidice pentru a preveni formarea calculilor.

2. Rinichiul multichistic congenital (RMC)

a. Generalități

RMC este a afecțiune displazică, care determină transformarea unuia dintre rinichi într-o masă chistică, displazică, nefuncțională, nonreniformă. Foarte rar este bilaterală și în acest caz este fatală, în maximum 2 luni. Nu s-a identificat nici un factor ereditar.

b. Diagnostic pozitiv

Ecografia evidențiază în săptămânile 21–35 de gestație, chisturile renale, care cresc până la naștere. Sinusul renal nu este vizibil. Diagnosticul diferențial se face cu tumoarea Wilms, nefrom mezoblastic, hamartom renal, cistoame multiloculare, hidronefroză obstructivă.

c. Clinic

La nou-născutul asimptomatic, diagnosticul se pune prin palparea unei mase abdominale nedureroase, mobile. Nefromegalia importantă este simptomatică prin complicațiile mecanice și poate fi însoțită de greață și vărsături; sumarul de urină este normal.

La cei cu RMC unilateral, rinichiul opus poate fi și el anormal: hidronefroză secundar obstrucției joncțiunii ureteropelvice sau stenozei de ureter proximal, ectopie ureterală, duplicație ureterală, reflux vezicoureteral. Frecvent, apare afectare extrarenală, cel mai frecvent atrezie esofagiană cu fistulă traheoesofagiană. Ocazional, RMC este diagnosticat la vârsta adultă; această formă predomină la bărbați. Poate fi asimptomatică sau se

manifestă cu dureri abdominale și infecții urinare, HTA și calcificări renale. Se poate transforma malign sau se poate asocia cu alte neoplazii: carcinom celular renal, tumori mezoteliale, tumoră Wilms.

d. Anatomie patologică

Rinichiul nu are aspect reniform, ci de „ciorchine de strugure". Pelvisul poate fi fibros, stenozat sau total absent, cu absența orificiului ureterovezical ipsilateral și a hemitrigonului vezical. Artera renală este absentă, miniaturizată sau în poziție anormală. Microscopic, țesut conjunctiv dens și fibre musculare netede înconjoară numeroase chisturi pline cu lichid limpede. Glomerulii sunt primitivi, mici, hialinizați, cu vascularizație slabă. Glomerulii și structurile tubulare imature nu sunt conectate cu ductele primitive. Din punct de vedere patogenic, există o alterare a relației dintre dezvoltarea sistemului colector și a blastomului metanefric mezenchimal, fiind deci alterată nefrogeneza normală.

e. Evoluție. Tratament

Tratamentul este conservator, întrucât involuția masei chistice este regula. În caz de insuficiență respiratorie, HTA sau dureri la nou-născut, se impune nefrectomie.

F. Boală polichistică renală dobândită (BPRD)

1. Generalități

BPRD este definită de prezența a mai mult de 5 chisturi/rinichi. Au fost observate pentru prima dată la pacienții hemodializați; chisturile renale dobândite au fost ulterior notate și la bolnavii tratați prin dializă peritoneală. Transformarea multichistică a rinichilor apare în 10% din cazuri după 2 ani de dializă, incidența depășind 80% după 5 ani de HD. BPRD se întâlnește la pacienții cu IRC (creatininemie > 2 mg%) în absența bolii polichistice genetice. Numărul și dimensiunile chisturilor cresc cu durata azotemiei, ceea ce face ca forma dobândită a BPR să fie mai frecventă în nefropatiile tubulointerstițiale bacteriene nespecifice. Chisturile renale dobândite au fost observate și la pacienții cu nefropatie analgetică și nefrolitiază, probabil secundar dezorganizării structurilor medulare și obstrucției tubulare. De asemenea, chisturile sunt mai frecvente la bolnavii cu proteinurie mare.

2. Patogenie

Patogenia BPRD este plurifactorială: pierderea progresivă a nefronilor și hipertrofie compensatorie; hipertrofia și hiperplazia celulelor epiteliale; creșterea cantității de factori „renotropi"; cicatrice interstițiale care obstruează tubii renali; formarea de cilindri ciroși intratubular; formarea matricii calculilor care conțin cantități mari de β_2-microglobulină sau/și cristale de oxalat cu același efect obstructiv tubular; ischemie secundară sclerozei vasculare.

3. Anatomie patologică

De regulă, rinichii sunt mici datorită sclerozei renale progresive; rareori BPRD evoluează cu nefromegalie. Chisturile dobândite sunt prezente predominant în corticală, dar există și în medulară. Diametrul variază de la câțiva milimetri la câțiva centrimetri. Chisturile sunt pline cu lichid clar și, ocazional, cu material proteinos, cu sau fără cristale birefringente de oxalat. Pot comunica sau nu. Lichidul din chisturi se aseamănă din punct de vedere al compoziției cu fluidul din tubii proximali. Chisturile sunt căptușite de un epiteliu cuboidal sau columnar; aceste celule epiteliale pot suferi hiperplazie focală papilară și proiecția în microlumenul chistului. Transformarea carcinomatoasă este mai frecventă ca la indivizii sănătoși.

4. Clinic

Sângerare: hematurie macroscopică prin sângerare în tractul urinar; hemoragie intrachistică cu dureri lombare; hematurie subcapsulară; hemoragie retroperitoneală cu șoc hemoragic. Tendința la hemoragii este determinată de diateza hemoragică a uremicului și de heparinizarea intradialitică. În cazul sângerărilor masive se impune nefrectomia.

Infecții

– ITU;

– infectarea chisturilor cu formarea de abcese.

Poliglobulia poate apărea la pacienți aflați în tratament cu eritropoietină. Complicația cea mai severă este transformarea în adenocarcinom, uneori bilateral.

5. Paraclinic: se preferă tomografia computerizată; rezonanța magnetică nucleară.

6. Tratament

La inițierea tratamentului prin HD se recomandă efectuarea unui examen CT pentru suspiciunea de BPRD la toți pacienții uremici la care durata azotemiei a fost mai lungă de 5 ani. CT este recomandată la toți bolnavii care fac dializă de mai mult de 3 ani. Pacienții dializați care prezintă anemie severă inexplicabilă, eritrocitoză sau hematurie masivă vor fi investigați cu suspiciunea de BPRD sau carcinom renal. Unele complicații severe, mai ales hemoragia retroperitoneală, pot impune nefectomia sau infarctizarea renală controlată trans-

cateter arterial. În cazul chisturilor mari sau cu suspiciune de malignizare, se practică aspirația percutană și examinarea citologică a lichidului chistic.

Bibliografie

1. Brenner BM., Rector FC Jr. The Kidney, ed. 5, WB Saunders, Philadelphia, 2001.

2. Ciocâlteu A., Nefrologie,ed.2, Infomedica, 2001.

3. Ciocâlteu Al., Boala polichistică renală – actualități, Infomedica, 4(166), 1995.

4. Davison. A. M., GRUNFELD J.P., Verr d., Ritz., Winearus C.G., Oxford Textbook of Clinical Nephrology, ed. a II-a, vol. 3, Oxford University Press, 1998.

5. Edelman CM., Pediatric Kidney Disease, ed. 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992 – Greenberg A. Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994.

6. Jacobson HR., Striker GE., Klahr S., The Principles and Practice of Nephrology, Mosby – Year Book, 1995.

7. Massry S., Glassock R., Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 2000.

8. Watson ML., Clinical developments in polycystic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation 5, 1996.

capitolul 11

RINICHIUL ÎN SARCINĂ

Ciocâlteu Alexandru, Stoica Livia

Următoarele situații pot impune consultul nefrologic în sarcină:

– Aprecierea oportunității concepției sau a continuării sarcinii la o pacientă cu afectare renală;
– Prezența sarcinii la o pacientă cu transplant renal;
– Complicarea unei sarcini cu HTA;
– Prezenta ITU;
– Apariția edemelor;
– Elucidarea cauzelor care au determinat modificarea sumarului de urină;
– Prezența HTA la naștere.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA RENALĂ ÎN SARCINĂ

1. Modificări anatomice:

– Nefromegalia – creșterea dimensiunilor rinichilor cu 1cm (reversibilă în prima săptămână postpartum), datorită creșterii volumului vascular renal și a capacității sistemului colector, precum și datorită hipertrofiei renale.
– Dilatația pelvisului și a ureterelor – cunoscută sub termenul de hidronefroza fiziologică din sarcină, predominant pe dreapta (datorită laterodeviației drepte a uterului), la care se adaugă creșterea sintezei de PGE_2 (specifică sarcinii) care inhibă peristaltica ureterală. Persistă până la 12 săptămâni pospartum.
– Explicația acestor modificări este hormonală (estro-progestativă) și obstructivă.
– Modificările anatomice favorizează ITU și refluxul vezico-ureteral.

2. Modificări hemodinamice:

a) Creșterea RFG, cu mai mult de jumătate din valoarea normală, din a 4-a săptămână de sarcină, apare după creșterea fluxului plasmatic renal.

Cauze:

– Creșterea DC;
– Creșterea volumului intra- și extracelular;
– Creșterea nivelului seric de aldosteron, deoxicorticosteron, progesteron, lactogen placentar, gonadotrofina corionică;
– Scăderea osmolarității plasmatice datorită reducerii albuminemiei în sarcină.

Consecințe:

– Scăderea valorilor creatininei serice (N în sarcină: 0,7mg/dL; o valoare > 0,8mg/dL este patologică);
– Scăderea valorilor ureei serice (N în sarcină: 15-20mg/dL);
– Albuminuria acceptată ca normală este <500mg/24 ore;
- Glicozurie, aminoacidurie;
- Hipercalciurie.

b) Funcția renală tubulară:

1) Creșterea clearance-ului acidului uric (N = 6-12ml/min, în sarcină ajunge la 12-20 ml/min)

cu uricemie normală sau redusă la un sfert din valoarea normală (valori medii = 3mg/dL). Se accentuează doar uricozuria prin creșterea excreției tubulare, producția de acid uric nefiind alterată. În cazul disfuncției renale, hiperuricemia precede creșterea creatininemiei și este un indicator fidel al severității bolii.

2) Creșterea glicozuriei (N < 100mg/24 ore), ajungând la valori de cca. 1g/24 ore. Se normalizează la o săptămână postpartum. Cauza este creșterea încărcăturii filtrate și lezarea reabsorbției la nivel distal.

Consecințe:

– Făt denutrit;

– Pierdere ponderală a mamei;

– Scăderea glicemiei la gravidele cu metabolism border-line al hidraților de carbon.

3) Creșterea aminoaciduriei – poate ajunge la 1g/24 ore. Dozarea histidinuriei este test diagnostic: absența ei anunță preeclampsia.

c) Echilibrul acido-bazic și electrolitic:

– În sarcină, are loc o scădere a H^+ cu 2-4mmol/L (pH arterial mediu va fi 7,42-7,44) prin hiperventilația indusă de progesteron, cu scăderea pCO2 la 31mmHg – alcaloză respiratorie ușoară de sarcină.

– Bicarbonatemia scade cu 4mEq-/L, valorile normale fiind 18-22mEq/L.

– Deși nivelul seric de aldosteron este crescut în sarcină, K^+ seric este la valori normale, observându-se un proces de conservare a acestuia, probabil datorită progesteronului. Diureticele economisitoare de potasiu se vor administra cu prudență.

– Nivelele serice ale Cl^- sunt nemodificate în sarcină.

– Natremia normală în sarcină este cu 5mEq/L mai mică. Se remarcă o retenție gradată a Na ($900mE_q$) care este distribuită între spațiul matern extracelular și spațiul fetal.

d) Osmoreglarea

– Presiunea osmotică începe să scadă din săptămâna a 5-a de sarcină până în săptămâna a 10-a, cu 10mOsm/kg H_2O și se datorează reducerii ureei sanguine și hiponatremiei. Gravidele își mențin această nouă stare de osmolaritate realizând diluția și concentrarea urinii, atunci când sunt supuse stărilor de încărcare cu apă sau stărilor de deshidratare. Aceasta sugerează rezetarea osmostatului și scăderea pragului osmotic pentru sete și pentru eliberarea de vasopresină. Mai mult, plasma gravidei conține cantități crescute de vasopresinază, enzimă placentară capabilă să degradeze cantități importante de argininvasopresină.

Metabolismul și clearance-ul ADH sunt crescute de aproximativ patru ori în a doua jumătate a sarcinii.

e) Tensiunea arterială și sistemul renină-angiotensină-aldosteron în sarcină

– TA și rezistența vasculară scad din prima lună de sarcină și cresc ușor înainte de naștere, TAs la naștere fiind normală la valori de 116+/-10mmHg, iar cea diastolică 71+/-12mmHg.

– Scăderea rezistenței vasculare periferice este datorată creșterii sintezei PG vasodilatatoare (mai ales prostaciclina PGI_2), care produc rezistență la vasoconstrictorii circulanți (angiotensina II și norepinefrina), la care se adaugă creșteri importante ale estrogenului și progesteronului plasmatic la valori care induc relaxarea musculaturii netede. Apare și un rol al factorilor relaxanți, derivați din endoteliu (mai ales cei aflați în legatură cu creșterea sintezei de oxid nitric).

– Deși TA scade, se observă creșterea activității reninei plasmatice din primele săptămâni de sarcină, ajungând la valori de patru ori mai mari la sfârșitul primului trimestru (eliberarea de renină din rinichiul matern).

– Aceste modificări duc la schimbări în rata de secreție a aldosteronului, care se accentuează în ultimul trimestru de sarcină, ceea ce sugerează și influența altor factori. În ultimul trimestru, nivelele aldosteronului urinar sunt mai mari decât cele plasmatice, ceea ce reflectă producția crescută de 3-oxo-conjugați.

NEFROPATIA ȘI SARCINA

– Nefropatia este agravată de sarcină prin creșterea RFG specifică sarcinii și prin prezența proteinuriei.

– Diagnosticarea unei nefropatii impune cunoașterea modificărilor fiziologice ale aparatului reno-urinar din timpul sarcinii.

– Ca metode diagnostice: serologice, funcționale, ecografice; puncția biopsie renală se efectuează rar, dar până în săptămâna 32 (indicații: alterarea brutală a funcției renale fără nici o explicație aparentă sau sindromul nefrotic simptomatic la debut).

– O nefropatie preexistentă impune, de regulă, întreruperea cursului sarcinii, altfel riscul de preeclampsie este foarte crescut.

– Complicația cea mai severă în sarcină este HTA.

Diabetul zaharat și sarcina

– Risc crescut de apariție a bacteriuriei asimptomatice sau a ITU simptomatice.
– Gravidele cu nefropatie diabetică manifestă își vor agrava proteinuria (70%), iar funcția renală se va altera ușor, dar reversibil (în 30% dintre cazuri).
– HTA este prezentă la 70% dintre gravide.
– Preeclampsia apare în 35% dintre cazuri.
– Afectarea dezvoltării fetale apare în 20% dintre cazuri.

LES și sarcina

– Sarcina este cu risc dacă pacienta are nefropatie lupică la momentul concepției (mai ales în perioadele de activitate ale bolii) sau dacă debutul LES are loc în timpul sarcinii.
– Riscul complicațiilor crește dacă la momentul concepției sunt prezente HTA și azotemia.
– Titrul crescut al anticorpilor antifosfolipidici sugerează o evoluție nefavorabilă a sarcinii, cu pierderea fătului, mai ales în al doilea trimestru, cu risc de tromboze arteriale și venoase, cu risc de manifestări vasculitice (microangiopatia trombotică) și cu creșterea riscului de preeclampsie. Autoanticorpii materni traversează placenta, ceea ce crește riscul de avort spontan, iar anumiți anticorpi anticitoplasmatici (SS-A/Ro) induc sindrom lupic neonatal.

Rinichiul polichistic și sarcina

– Gravidele cu rinichi polichistic pot prezenta HTA sau azotemie ușoară.
– Bacteriuria asimptomatică sau ITU, a căror frecvență crește în sarcină, pot evolua mult mai sever la gravida cu polichistoză renală.
– Sarcina se asociază cu creșterea numărului și dimensiunilor chisturilor renale (stimulare estrogenică).
– Pacientele cu anevrisme intracerebrale au un risc crescut de hemoragie subarahnoidiană în sarcină.

ITU și sarcina

1. Bacteriuria asimptomatică:

– Apare la 5% dintre gravide;
– Se asociază cu făt prematur, anemie, HTA;
– Netratată, duce la PNA (în 70% dintre cazuri), iar tratată, evoluția spre PNA se reduce la 3%;
– Tratamentul se efectuează 10 – 14 zile, ulterior prelevări urocultură lunar, pe toată durata sarcinii;
– De preferat, screening-ul tuturor gravidelor pentru depistarea celor cu bacteriurie asimptomatică.

2. PNA:

– În 10% dintre cazuri evoluează cu bacteriemie și scăderea tranzitorie a RFG;
– Risc crescut de prematuritate sau exitus fetal intrauterin;
– Gravida se spitalizează și se face antibioterapie parenteral până când se obține remisiunea febrei, ulterior antibioterapie per os pe toată durata sarcinii;
– Nu se folosesc schemele terapeutice cu doze unice de antibiotic.

3. Antibioticele și sarcina

– Se preferă tratarea ITU cu cefalosporine, majoritatea infecțiilor având ca etiologie E.Coli rezistent la ampicilină;
– Cistitele simple se pot trata cu nitrofurantoin;
– Aminoglicozidele pot fi folosite numai în stări severe;
– Fluorochinolonele se pot folosi numai după aprecierea corectă a raportului beneficiu/risc.

Dializa și sarcina

– Deoarece fertilitatea este redusă în IRC, sarcina nu este frecvent întâlnită la aceste paciente; dintre sarcinile care apar doar 20-30% sunt duse la termen.
– Este foarte crescut riscul de agravare a HTA materne și de naștere prematură.
– Strategia terapeutică generală este de a menține constantele biochimice la valori cât mai apropiate de normal, prin creșterea numărului orelor de dializă până la 20 sau chiar mai mult. Se preferă cinci-șase ședințe HD/săptămână cu heparinizare minimă și ultrafiltrare redusă, pentru evitarea hipotensiunii arteriale și a contracției volemice.
– Dacă se folosește tehnica dializei peritoneale, se preferă reducerea volumului/schimb și creșterea frecvenței schimburilor.
– Se corectează anemia cu supliment fier, acid folic și eritropoietină.
– Se suplimentează calciu.
– Se corectează acidoza metabolică.
– Aport caloric și proteic adecvat și supliment vitamine.

Transplantul renal și sarcina

– Posttransplant se restabilește fertilitatea;

– Evoluția sarcinii este favorabilă dacă funcția renală este bună și dacă nu există HTA;

– Se preferă o așteptare de peste doi ani post-transplant renal pentru o sarcină, deoarece funcția renală va fi stabilă, iar dozele de imunosupresoare sunt cele mai reduse;

– Ciclosporina, azatioprina și prednisonul se pot folosi în sarcină; nu se asociază cu anomalii fetale;

– Experiența cu mycofenolat mofetil este limitată în sarcină;

– Complicații materne posibile:

- *Hiperglicemia indusă de steroizi;*
- *HTA severă;*
- *ITU;*
- *Stări septicemice;*
- *Sarcină ectopică;*
- *Ruptură uterină.*

infecții severe (ocazional: glomerulonefrită acută sau uropatie obstructivă).

– Necroza corticală acută – poate complica hemoragii obstetricale severe.

– Nefrita interstițială acută.

– Ficatul gras acut din sarcină (FGAS) – este un sindrom rar, care apare în trimestrul trei și se caracterizează prin icter și alterarea severă a funcției hepatice. Acest sindrom are caracteristici comune cu sindromul HELLP (variantă a preeclampsiei cu hemoliză, citoliză hepatică, trombocitopenie) și cu sindroame microangiopatice (SHU și PTT).

Tratament – HD sau DP

– DP poate fi folosită chiar de primă intenție, deoarece nu produce agresiunea hemodinamică din HD și precipită travaliul într-un număr mai mic de cazuri.

Diagnosticul diferențial al sindroamelor microangiopatice din sarcină:

	HELLP	FGAS	PTT	SHU
HTA	80%	25-50%	Ocazional	Da
IRA	Ușoară ->Moderată	Moderată	Ușoară ->Moderată	Severă
Febră, simptome neurologice	0	0	++	0
Debut	T III	T III	Oricând	Postpartum
Nr. trombocite	F. scăzut	F. scăzut	F. scăzut	F. scăzut
Teste funcție hepatică	Crescute	Foarte crescute	Normale	Normale
T parțial de tromboplastină	N -> Crescut	Crescut	Normal	Normal
Antitrombina III	Scăzută	Scăzută	Normală	Normală

– Complicații fetale posibile:

- *Întârzierea creșterii;*
- *Anomalii congenitale;*
- *Prematuritate;*
- *Hipoadrenalism;*
- *Insuficiență hepatică;*
- *Trombocitopenie;*
- *Infecții severe.*

Nefropatiile „de novo" și sarcina

– Cauzele frecvente de nefropatii care survin în timpul sarcinii sunt: glomerulonefritele, nefritele interstițiale, nefrita lupică sau IRA.

– Cauze rare: uropatia obstructivă litiazică sau prezența de mioame mari care își măresc dimensiunile în timpul sarcinii.

IRA și sarcina

Cauze IRA în timpul sarcinii:

– Necroza tubulară acută – secundară unor factori hemodinamici, unor toxine sau unor

– Deoarece ureea, creatinina și alți metaboliți traversează placenta, dializa trebuie începută mai devreme decât în situațiile IRA obișnuite, scopul fiind menținerea valorilor ureei serice la aproximativ 50mg/dL.

– Se evită ultrafiltrarea excesivă, aceasta conducând la alterarea hemodinamică, reducerea perfuziei uteroplacentare și la naștere prematură.

– Se recomandă monitorizare fetală continuuă pe toată durata tratamentului.

HTA ȘI SARCINA

Definiție = orice creștere a TAs cu > 30mmHg sau a TAd cu > 15mmHg în sarcină. O TA de > 125/75mmHg în primul trimestru de sarcină, comportă un prognostic fetal rezervat. O TA > 140/85mmHg în trimestrul trei este patologică.

HTA este o cauză semnificativă de deces matern (20%) și fetal.

Clasificarea HTA în sarcină:

1) Preeclampsia (PE) – eclampsia (E)

2) HTA cronică

3) PE supraadăugată HTA cronice
4) HTA tranzitorie.

1. Preeclampsia

– Instalarea bruscă a HTA cu câștig ponderal important prin edeme la nulipare, după săptămâna 20 de sarcină = sugerează PE;
– PE + convulsii = eclampsie (cauzele convulsiilor din E nu sunt complet cunoscute: vasoconstricție + ischemie + hemoragie locală);
– PE este un sindrom cu afectare materno-fetală. Se pare că există un fond imunogenetic ce conduce la insuficienta invazie trofoblastică în arterele spiralate materne, care oferă necesarul de sânge pentru dezvoltarea feto-placentară, rezultând perfuzarea inadecvată a placentei. Afectarea maternă se caracterizează prin disfuncția celulelor endoteliale vasculare (producătoare de oxid nitric, prostaciclină, endotelină), ceea ce conduce la vasoconstricție, agregare plachetară, CID și, în cele din urmă, la HTA, afectare hepatică și a SNC. Nu se cunoaște încă mecanismul prin care anomaliile din adaptarea placentei la circulația sanguină maternă duc la afectarea sistemică a pacientei.

Ischemia placentară:

• *eliberarea de lipidperoxidaze și citokine cu afectarea celulelor endoteliale (reducerea sintezei de prostaciclină, oxid nitric, endotelină) duce la creșterea agregării plachetare cu eliberare crescută de tromboxan plachetar, serotonină, factor de creștere derivat plachetar. Apare un deficit relativ sau absolut de prostaciclină cu vasospasm sistemic, CID, scăderea fluxului sanguin organic și manifestări materne multisistemice:*

– renale:

- *endotelioză glomerulară*
- *proteinurie*
- *scăderea RFG*
- *scăderea fluxului plasmatic renal*
- *scăderea excreției urinare de Na, Ca și acid uric.* Nivelul seric al acidului uric crește înainte de creșterea creatininemiei sau a ureei serice. Deoarece nu există creșterea producției de urat în PE, hiperuricemia indică reducerea clearance-ului renal. Hiperuricemia este un marker important în diferențierea PE de alte cauze ale HTA. O valoare a uricemiei > 5,5mg/dl este un puternic indicator al prezenței PE, iar > 6mg/dl este un indicator de severitate.
- *Scade activitatea plasmatică a reninei.*

– vasculare:

- *Crește rezistența vasculară sistemică*
- *Crește TA*
- *Crește sensibilitatea la angiotensina II.*

– cardiace:

- *Scade debitul cardiac*
- *Scade volumul plasmatic*
- *Crește factorul natriuretic atrial*
- *EPA.*

– SNC:

- *Tulburări de vedere*
- *Tromboze, hemoragii.*

– hepatice:

- *Necroză hemoragică periportală*
- *Hematom subcapsular*
- *Creștere TGO, TGP.*

HTA din preeclampsie

Deși mecanismele implicate în apariția HTA din preeclampsie nu sunt bine cunoscute, se presupune implicarea mai multor mecanisme:
– Scăderea producerii placentare de estrogen și progesteron (hormoni cu efecte hemodinamice);
– Creșterea toxinelor endoteliale circulante eliberate din placenta insuficient perfuzată;
– Creșterea activității sistemului nervos simpatic.

Toate aceste procese conduc la alterarea interacțiunii trombocit-celulă endotelială, cu reducerea substanțelor vasodilatatoare (oxid nitric și prostaciclină) și creșterea producției substanțelor vasoconstrictoare (endotelina). Compensator, apare supresia sistemului RAA sugerând faptul că A II nu pare să joace un rol important în HTA preeclamptică. În final, retenția Na datorată vasoconstricției renale, duce la accentuarea HTA.

Tratamentul PE

Tratament preventiv

– Dozele mici de aspirină (60-150mg/zi) previn PE prin inhibarea producției de tromboxan plachetar, menținerea sintezei de prostaciclină cu inhibarea agregării plachetare;
– Suplimentarea Ca^{2+} 2g/zi per os, dacă nu este suplimentat suficient prin dietă;
– Diagnosticarea precoce, înainte de dezvoltarea complicațiilor.

Tratament curativ

1. Spitalizare

– Obligatorie, atunci când există suspiciunea de boală;
– Se evaluează vârsta fetală, încercându-se temporizarea nașterii, atunci când vârsta gestațională este mică;

– Se induce travaliul dacă există semne persistente de eclampsie (hiperreflexie, cefalee, epigastralgii).

2. *Tratamentul HTA*

– Se evită reducerea brutală și marcată a valorilor TA, pentru a nu compromite circulația placentară (se recomandă menținerea TAd 90 – 110mmHg);

– **Hidralazina** administrată i.v. este medicamentul de elecție. Se începe cu doze de 5mg în bolus și se repetă administrarea a 5mg sau 10mg la 20-30 minute. Reacții adverse: tahicardie, cefalee;

– **Labetalol** administrat i.v. Se începe cu 20mg și se repetă la fiecare 20 minute, până se obține TA dorită. Doza totală este 200mg;

– **Blocante calciu** – prudență la asocierea cu MgSO4 (magneziul le potențează efectul) datorită riscului de hipotensiune arterială severă;

– **Diazoxid** – se folosește numai dacă terapia anterioară nu oferă rezultate favorabile. Doza este de 30mg. Reacții adverse: oprirea travaliului, hipoglicemie neonatală.

3. *Prevenirea convulsiilor*

– Sulfatul magneziu administrat parenteral, este medicamentul de elecție pentru prevenirea convulsiilor eclamptice. Terapia trebuie continuată 12-24 ore postpartum, deoarece o treime dintre pacientele cu eclampsie dezvoltă convulsii în această perioadă.

2. HTA cronică

– HTA este cunoscută înaintea apariției sarcinii sau se manifestă înainte de săptămâna 20 de sarcină.

– Pacientele cu feocromocitom au o evoluție catastrofală în sarcină, de aceea se impune dozarea catecolaminelor urinare sau a acidului vanilmandelic la toate gravidele care nu au istoric de HTA.

3. PE supraadăugată HTA cronice

- Gravidele cu HTA au un risc crescut de a dezvolta PE;
- Morbididatea și mortalitatea maternă și fetală sunt mult crescute față de situația cu PE fără HTA cronică.

4. HTA tranzitorie sau tardivă

- Apare în trimestrul al III-lea sau imediat postpartum cu normalizarea TA ulterior.
- Gravidele cu HTA tranzitorie, au risc de a dezvolta HTA esențială în timp.

Tratamentul HTA în sarcină

– Se începe tratamentul atunci când TAd crește cu >15mmHg peste valoarea borderline (75mmHg în trimestrul II și 85mmHg în trimestrul III).

Agoniști ai receptorilor alfa2adrenergici:

– **Metildopa** este cel mai folosit antihipertensiv. Doza zilnică nu trebuie să depășească 3g.

Antagoniști ai receptorilor betaadrenergici:

– **Atenololul** și **metoprololul** se pot administra din trimestrul III. Dacă se administrează mai devreme, poate să apară întârziere în dezvoltarea fetală. Reacții adverse posibile: bradicardie fetală, compromiterea toleranței fetale la hipoxie.

Antagoniști ai receptorilor alfa și beta adrenergici:

– **Labetalolul** pare să fie la fel de eficient ca metildopa, dar nu există încă studii pe termen lung referitoare la evoluția fetală și hepatotoxicitatea maternă.

Vasodilatatoare:

– **Hidralazina** este frecvent folosită ca terapie adjuvantă alături de metildopa și betablocante. Reacție adversă rară – trombocitopenia neonatală.

– Studiile cu blocante calciu par promițătoare.

– Experiența cu minoxidil este limitată – NU este recomandat

Inhibitori ai enzimei de conversie – NU se folosesc în sarcină.

Blocanți ai receptorilor angiotensinei II – NU se folosesc în sarcină.

Diuretice:

- Este preferabilă administrarea de diuretice de ansă în doză mică, restricției saline.

BIBLIOGRAFIE

1. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5 ,WB Saunders, Philadelphia, 2001.
2. Ciocalteu A: Rinichiul in sarcina, Revista Medicala Romana 2, 1995.
3. Davidson JM: Dialysis, transplantation, and pregnacy , Am J Kidney Dis 17, 1991.
4. Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby, Year Book, 1996.
5. Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 2000.
6. Hytten FE, Chamberlain GVP: Clinical Physiology in Obstetrics, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
7. Jacobs HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby – Year Book, 1995.
8. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP: Pregnacy in women with kidney disease. Kidney Int 18, 1980.
9. Maikranz P, Coe Fl, Parks J: Nephrolithiasis in pregnacy, Am J Kidney Dis 9, 1987.
10. Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, 2005.
11. Seldin DW, Giebisch G: The Kidney, ed 2, raven Press, New York, 1992.

capitolul 12

RINICHIUL SENIL

Rădulescu Daniela, David Cristiana

A. Modificările anatomice și funcționale ale rinichiului care apar prin îmbătrânire sunt:

1. Scăderea volumului

Greutatea rinichilor scade de la 250 g (decada a doua) la 180 – 200 g (decada a opta).

Diminuă predominant corticala secundar diminuării fluxului sanguin; hialinizarea și colapsul floccusului glomerular se asociază cu obliterarea arteriolei preglomerulare.

Medulara este mai puțin afectată, leziunea scleroasă fiind produsă ca o continuitate între aferentă și eferentă; fluxul sanguin de supleere este datorat arteriolelor rectae verae care nu se modifică cu vârsta.

Scleroza afectează anual cca 1% din nefroni, după vârsta de 50 ani; în a opta decadă, putem întâlni >30% glomeruli sclerozați chiar la indivizi aparent sănătoși. Modificările scleroase descrise nu se datoresc HTA, dar pot fi accelerate și agravate de prezența HTA, a diabetului zaharat etc.

2. Scăderea fluxului sanguin (Cl PAH normal 600 ml/min/1,73 m^2), predominant în corticală, atinge în decada a opta valori sub 300 ml/min/1,73 m^2 și este însoțită de creșterea rezistenței arteriolare, mai ales eferente, ceea ce explică creșterea fracției filtrate. Diminuarea debitului cardiac nu explică mărimea scăderii fluxului sanguin renal. Răspunsul la substanțe vasodilatatoare diminuă cu vârsta.

3. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se face, după 50 ani, cu 1 ml/min/1,73m^2/an clearance de creatinină în absența HTA sau a diabetului zaharat. Ca mecanisme se discută excesul de aport proteic, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, ateroscleroza.

Creatininemia nu crește deoarece numărul de NFA este suficient, iar eforturile fizice sunt mai reduse și masa musculară scade cu vârsta. Scăderea RFG este importantă din punct de vedere practic în următoarele situații:

– administrarea de AINS – obișnuită la vârstnici – poate scădea și mai mult RFG;

– dozarea altor medicamente, mai ales a celor cu potențial toxic, se va face cu atenție deosebită;

– se va ține seama de predispoziția la leziuni renale toxice și ischemice a vârstnicului;

– efectuarea urografiei impune hiperhidratare (ceea ce va diminua calitatea filmelor radiologice), iar administrarea antibioticelor nefrotoxice impune de asemenea, hiperhidratare (ceea ce va duce la diminuarea concentrației lor urinare).

4. Alterarea funcțiilor tubulare

a. Capacitatea de conservare a sodiului prin reabsorbție tubulară distală este lezată în condiții de aport redus; cauze discutate sunt: fibroza interstițială, creșterea fluxului sanguin medular, scăderea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (concentrația plasmatică a reninei scade la

vârstnici până la valori de 50% din valoarea normală).

Cauzele discutate ale diminuării activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt:

– scăderea secreției de renină;

– lipsa-diminuarea activării reninei;

– accentuarea efectului inhibitor al FNA asupra secreției de renină cu hiperaldosteronism secundar. Nivelul plasmatic scade cu valori similare reninemiei; probele de „provocare" prin ortostatism, ingestie a 10 mEq Na^+, administrarea de furosemid scot în relief această diminuare a aldosteronemiei. Dieta hiposodată poate diminua nivelul AGT II și al aldosteronului, scăzând reabsorbția Na la nivelul tubului distal.

b. Capacitatea de excreție a Na la indivizii peste 40 de ani este scăzută; natriureza este predominant nocturnă. Cauza principală este diminuarea RFG; intervenția FNA este certă - mai ales efectul său „edematos", prin creșterea permeabilității capilare - deoarece vârstnicii au valori ale FNA de 3-5 ori mai mari decât cele normale (în pofida scăderii răspunsului receptorilor la FNA).

c. Capacitatea de concentrare a urinei diminuă cu vârsta, astfel că în decada a opta, concentrația maximă nu mai depășește 1025 (sub 900 mOsm). Se discută ca mecanisme:

– necorelarea secreției de ADH cu osmolaritatea plasmatică;

– lipsa de răspuns al tubilor distali la ADH;

– hipernatremia și hipovolemia vârstnicului, secundare modificării mecanismelor setei.

De reținut, că pentru practică este necesară evitarea medicamentelor care inhibă setea sau sinteza și acțiunea ADH la nivel tubular (litiu, tranchilizante majore, demeclociclina), iar diureticele osmotice vor fi folosite cu mare atenție. Bolnavii vârstnici cu tulburări psihice, febrili sau în imposibilitate de a ingera lichide sunt expuși la hipernatremie cu deshidratare severă, azotemie extrarenală, convulsii, comă, moarte.

d. Capacitatea de diluție a urinei diminuă cu vârsta, astfel că osmolaritatea urinară nu scade sub 100 mOsm după decada a opta. Se discută rolul scăderii RFG și al efectului neadecvat al ADH. Lezarea capacității de diluție a urinei se asociază cu tendința la hiponatremie a vârstnicului, accentuată grav de administrarea de diuretice, în special de tiazidice. Rata mortalității în serviciile de geriatrie este corelată cu hiponatremia, de două ori mai frecvent decât la bolnavii cu natremie normală. Hiponatremia este însoțită de balonizare celulară cu edem cerebral; simptomatologia evoluează de la apatie, crampe musculare până la convulsii, intricându-se și fiind greu de diferențiat de eventualele boli psihice și neurologice preexistente. Terapia de urgență a hiponatremiei evită eventualele sechele neurologice, mai ales mielinoliza centrală pontină.

e. Balanța acido – bazică

Rinichiul senil poate menține concentrația HCO_3^- și H^+ în limite normale, dar se dovedește ineficient în eliminarea rapidă a unei încărcături acide acute. Eliminarea ionilor de amoniu este redusă la jumătate, comparativ cu cea a tânărului. Cauza - scăderea cantității și a calității tubilor prin defect intrinsec de eliminare a NH_4^+.

Excreția de aciditate titrabilă nu este modificată.

f. Homeostazia potasiului

Potasiul total este scăzut, ca și cantitatea de K șanjabil, mai ales la sexul feminin, probabil prin lezarea proceselor beta 2 adrenergice, care dirijează fluxul K în mușchii scheletici. Ingestia crescută de K și administrarea ulterioară de KCl i.v. nu are efect kaliuretic, iar kalemia se menține ridicată. Cauza - scăderea activității Na/K-ATPazei din colon și rinichi.

Defectele sistemului renină-angiotensină- aldosteron sunt cauza incidenței crescute a tipului IV de acidoză tubulară renală (hipoaldosteronism hiporeninemic). La vârstnici, este crescut riscul hiperkalemiei în cazul folosirii medicamentelor care economisesc K (spironolactonă, triamteren, amilorid), a inhibitoarelor sistemului renină- angiotensină – aldosteron (inhibitori ai sintezei PG, IEC).

g. Homeostazia calciului

Scăderea absorbției intestinale a Ca este corelată cu deficitul de 1,25 dihidroxicolecalciferol, deficit secundar scăderii activității 1alfa hidroxilazei.

h. Homeostazia fosforului

Scade reabsorbția tubulară a fosfaților, dar și absorbția intestinală de fosfați, în pofida creșterii activității PTH. Cauza - alterări ale colesterolului membranar tubular.

Administrarea de 1,25 - dihidroxicolecalciferol crește transportul intestinal și renal al fosfatului; acțiunea este cu atât mai importantă, cu cât leziunile stratului lipidic membranar sunt mai importante.

B. BOLILE RENALE LA VÂRSTNICI

1. Bolile vasculare

Boala ateromatoasă renală (BAR) are următoarele manifestări:

– stenoza de arteră renală;

– leziuni ateromatoase ale vaselor intrarenale;
– embolismul colesterolic.

Evoluția BAR este ocluzia progresivă a arterelor renale majore cu instalarea IRC. Un sindrom de IRC a cărui cauză este aparent inexplicabilă, la un vârstnic, se datorește BAR. Utilizarea IEC în terapia HTA unui vârstnic, poate reduce semnificativ RFG.

Diagnosticul de stenoză de arteră renală este sugerat de instalarea/agravarea HTA la un vârstnic cu IRC.

Embolismul colesterolic este frecvent după chirurgia aortică, angiografia abdominală, coronariană, carotidiană, mai ales prin abord femural (diagnostic diferențial cu IRA după substanțe de contrast, mixom atrial stâng, endocardită subacută, poliarterita nodoasă, vasculita alergică). Scăderea RFG după embolismul colesterolic durează 1-4 săptămâni, spre deosebire de IRA prin substanțe de contrast, unde scăderea RFG dispare după 1-4 zile.

2. Glomerulonefritele

Glomerulonefritele (GN) debutează rar, după vârsta de 65 de ani și diagnosticul este pus adesea cu întârziere. Prognosticul glomerulonefritelor este mai prost la vârstnici. Modul cel mai frecvent de debut clinic este fie prin sindrom nefrotic, fie prin insuficiență renală rapid progresivă. Cele mai întâlnite tipuri histologice în ordinea descrescândă a frecvenței sunt: membranoasă, crescentică, mezangială, proliferativă focală.

Glomerulonefrita membranoasă la un vârstnic este, în peste 90% din cazuri, expresia unei neoplazii subiacente; în aceste cazuri, GN membranoasă poate fi considerată un sindrom paraneoplazic și evoluția sa coincide cu a neoplaziei. Orice vârstnic cu GN membranoasă trebuie investigat repetat, cu minuțiozitate pentru evidențierea unui cancer.

Glomerulonefrita crescentică apare la vârstnici în cadrul unei boli sistemice – cel mai adesea granulomatoză Wegener ANCA-pozitiv, vasculită sistemică, sindrom Goodpasture – sau poate fi idiopatică; evoluția este cu insuficiență renală rapid progresivă, ceea ce pretează frecvent la confuzie cu insuficiență renală acută, în special în serviciile nonnefrologice.

Dat fiind incidența crescută a anumitor afecțiuni cronice inflamatorii – hepatice, respiratorii etc. – tot mai frecvent, etiologia sindromului nefrotic la vârstnic este amiloidoza.

3. Chisturile renale

Necropsiile evidențiază chisturi renale la mai mult de jumătate din indivizi și sunt localizate predominant cortical; reprezintă o anormalitate câștigată, corelată cu vârsta.

4. Infecțiile tractului urinar

Frecvența crescută a acestor afecțiuni este corelată cu tulburările de dinamică a tractului urinar, prostatism, igienă intimă deficitară, intervenții chirurgicale pe tractul urinar (și genital) în antecedente, diminuarea răspunsului imun, coexistența unor afecțiuni invalidante etc.

Bacteriuria asimptomatică nu impune terapie, deși durata de supraviețuire a vârstnicilor cu această manifestare este mai mică decât a celor cu uroculturi sterile; bacteriuria asimptomatică ar reprezenta un marker al unui aparat imun deficitar și al unor leziuni aterosclerotice renale ca expresie a aterosclerozei sistemice.

Tulburările de micțiune - secundare prostatismului, sclerozei de col vezical, lezării musculaturii pelvice, bolilor neurologice, intervențiilor chirurgicale pe tractul urinar inferior - sunt frecvente și întrețin ITU.

5. IRA

Cauza cea mai frecventă este IRA prerenală, reversibilă prin tratament adecvat administrat de urgență.

Sensibilitatea particulară a vârstnicului la instalarea unei azotemii extrarenale este corelată cu scăderea RFG, leziunile autoreglării fluxului sanguin renal, diminuarea rezervei funcționale renale, alterări ale funcției tubulare, scăderea debitului cardiac, scăderea exagerată a RFG după diuretice, boala ateromatoasă renală, utilizarea IEC, chirurgia vasculară sau marea chirurgie abdominală.

Infecțiile cu germeni Gram negativi au efect vasoconstrictor renal și multe din antibioticele folosite în infecții - mai frecvente la vârstnici - au potențial nefrotoxic, accentuat de scăderea RFG și disfuncțiile tubulare.

Inhibiția PG vasodilatatoare renale este mecanismul de producere/precipitare a IRA la vârstnicii cărora li se administrează AINS.

Substanțele de contrast dau IRA, mai ales la vârstnicii deshidratați și cu leziuni renale preexistente.

IRA de cauză postrenală este rară, secundară prostatismului; de regulă, bolnavii au grade variabile de IRC acutizată prin episoade pielonefritice. Instituirea precoce a HD scade incidența complicațiilor frecvent mortale: infecții, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, hemoragii digestive.

6. IRC

Cauzele cele mai frecvente sunt: ateroscleroza vaselor renale, diabetul zaharat, glomerulonefrite,

uropatii obstructive (prostatism, sindroame adenențiale, fibroză radică etc.).

Vârstnicul suportă mult mai greu retenția azotată și tulburările hidroelectrolitice, care o însoțesc. Valori ale uremiei peste 400 mg% sunt excepționale, bolnavii devenind comatoși, de regulă, la valori sub 200 mg%. Frecvent, se prezintă pentru complicații ale IRC sau agravări ale unor boli preexistente: insuficiență cardiacă, HTA accelerată, HDS.

Creatininemia este joasă, deoarece masa musculară este redusă, discordantă cu uremia, supraestimând rezerva funcțională renală.

Mijloacele de epurare extrarenală pot fi folosite cu rezultate bune. Bolnavii au mai frecvent probleme de abord vascular, ceea ce impune utilizarea CAPD.

La hemodializați, complicațiile intradialitice sunt frecvente: accese hipo sau hipertensive, crize anginoase, accidente vasculare cerebrale, simptome secundare dezordinilor hidroelectrolitice. Adesea, HD este terminată înaintea termenului, ceea ce se soldează cu subdializarea pacienților. Vârstnicii sunt mai puțin complianți la indicațiile de regim igienodietetic și/sau medicamentos. Malnutriția (sărăcie, solitudine, depresie, lipsa apetitului, absorbție intestinală deficitară, etc), hiperkalemia, acumulări hidrice importante interdialitice (ceea ce necesită ultrafiltrări mari intradialitice cu risc crescut de hipotensiune arterială), lipsa de administrare a medicației, în special a hipotensoarelor sunt principalele complicații ale vârstnicului dializat, care apar din lipsa sa de complianță.

Subdializarea este frecventă la vârstnici. Adesea, doza de dializă prescrisă este prea mică; cauze: vârstnicii au tendința unei balanțe azotate negative, incidență mai mare de complicații intradialitice datorită cărora dializa este oprită precoce. Manifestările clinice ale subdializării - frecvență crescută de afecțiuni cardiovasculare, infecții, malnutriție – sunt asemănătoarele celor de îmbătrânire, și cresc mortalitatea vârstnicilor hemodializați. Pentru menținerea "greutății uscate" și a unui control mai bun al HTA, la vârstnici este adesea necesară intensificarea ședințelor de dializă (4 ședințe pe săptămână).

Transplantul renal dă rezultate similare celor obținute la adultul tânăr. Supraviețuirea după mai mulți ani este grevată de bolile vasculare coexistente, frecvența crescută a neoplaziilor.

Bibliografie

1. Andreucci V.E., D. Russo, B. Cianciaruso, M. Andreucci – „ Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11 (1996), supplement 9.

2. Bonal J., M. Cleries, E. Vela – „Transplantation versus haemodialysis in elderly patients", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 12, number 2, 1997.

3. Brady HR, Wilcox CS: Therapy in Nephrology and Hypertension, WB Saunders, 2003.

4. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia,1996.

5. Ciocâlteu A, Nefrologie, ediția a doua, Infomedica, 2001.

6. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, 1998.

7. D.Fliser, E. Franek, E.Ritz – „Renal function in the elderly – is the dogma of an inexorable decline of renal correct ?", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 12, number 8, 1997.

8. D. Fliser, E. Ritz – "Renal haemodynamics in elderly", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11 (1996), supplement 9.

9. Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994.

10. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 2000.

11. Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.

12. McLachlan M, Guthrie J, Anderson C, Fulker M: Vascular and glomerular changes in the aging kidney. J Pathol 121, 1977.

13. Schrier RW. – Disease of the kidney and urinary tract, Lippincott, Williams and Wilkins, seventh edition, 2001.

14. Vandelli L., G. Medici, S. Perrone, E. Lusvarghi – "Haemodialysis therapy in the elderly", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11 (1996), supplement 9.

15. Williams AJ, Nicholl JP, El Nahas AM: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis in the elderly, Q J Med 274, 1990.

capitolul 13

LITIAZA URINARĂ

Rădulescu Daniela, Ciocâlteu Alexandru

Litiaza urinară este o afecțiune caracterizată prin formarea de concrețiuni sau calculi în interiorul tractului urinar, în urma precipitării unor substanțe care, în mod normal, se găsesc dizolvate în urină. Ea nu trebuie confundată cu nefrocalcinoza, afecțiune în care formarea agregatelor de cristale se produce în parenchimul renal.

EPIDEMIOLOGIE

Nefrolitiaza este o boală caracteristică țărilor civilizate, unde apare cu o frecvență cuprinsă între 8-15%. În țările subdezvoltate nefrolitiaza este rară, fiind localizată preponderent la nivelul vezicii urinare. Sexul masculin este afectat de 4 ori mai frecvent decât cel feminin. Boala apare cu frecvență maximă între decadele a 3-a și a 5-a de vârstă.

CLASIFICARE

75 - 85% din calculii renoureterali sunt *calculi calcici:* oxolat de calciu, fosfat de calciu sau, uneori, amestecați. Calculii formați numai din oxalat de calciu, ca și cei micști au, de obicei, patogeneză idiopatică. Calculii puri din fosfat de calciu apar la persoane cu urină alcalină, fiind caracteristici anumitor afecțiuni renale: hiperparatiroidism primar, acidoză tubulară renală, sindrom lapte-alcaline. Calculii de oxalat de calciu sunt duri, rugoși, cu aspect de mură sau reniform, alb-galben-brun-negru-cărămizii, radioopaci. Calculii de fosfat de calciu sunt galben-negricioși, friabili/duri, laminați pe secțiune, frecvent coraliformi și sunt radioopaci.

10-15% sunt calculi de *acid uric* – de culoare galben - roșietică, cu structură concentrică pe secțiune, radiotransparenți. Sunt mai frecvenți la persoanele cu gută. Indiferent de prezența sau absența gutei, litiaza urică are, de obicei, caracter familial.

1% sunt calculi de *cistină* – culoare galben deschis și sunt radioopaci deoarece conțin sulf.

15-20% sunt calculi de *struvită* (fosfat amoniacomagnezian), apar mai frecvent la sexul feminin și frecvent sunt secundari infecției tractului urinar cu bacterii ce produc urează, de obicei Proteus. Au culoare alb-galben-cenușie și sunt ușor friabili. Sunt radioopaci și au o densitate internă variabilă. Calculii cresc frecvent în dimensiuni și îmbracă aspect coraliform.

Calculii pot fi unici sau multipli în căile urinare. Uneori pot îmbrăca aspectul de calculi coraliformi. Aceștia sunt calculi mari, imobili și mulează perfect bazinetul și/sau calicele; cel mai frecvent sunt formați din struvită, cistină sau acid uric. Sunt descrise o serie de aspecte particulare de depuneri calcice, considerate ca precursoare ale litiazei:

– plăcile medulare Randall sunt depuneri calcice situate imediat sub epiteliul piramidelor;
– corpii cilindrici Carr reprezintă depuneri calcice localizate în limfaticele fornicale sau în tubii drepți;
– necrozele papilare secundare abuzului de analgetice sau infecției se pot calcifica, cu

formarea de calculi ce migrează în căile urinare;
– în rinichiul spongios medular pot apărea calcificări în ductele colectoare distale dilatate.

ETIOPATOGENIE. FACTORII DE RISC AI LITOGENEZEI

Urina este o soluţie suprasaturată de cristaloizi de origine exogenă (calciu, cistină), endogenă (uree, amoniac) sau mixtă (acid uric, acid oxalic). Cristaloizii sunt menţinuţi în stare de soluţie datorită coloizilor de protecţie (mucoproteine, acid hialuronic) şi unor factori antiprecipitanţi necoloidali (pirofosfat, vanadiu, peptidul inhibitor Howard). Ruperea echilibrului dintre cristaloizi şi coloizi este elementul fundamental al litogenezei; ca urmare, se produce cristalizarea substanţelor dizolvate în urină.

Lanţul exact al genezei litiazei nu este încă cunoscut. În decursul timpului au fost descrise peste 150 ipoteze ale litogenezei. Acestea pot fi clasificate în două mari categorii:
– ipotezele intracelulare descriu apariţia unui nucleu litogen în parenchimul renal, în celulele papilelor sau în sistemul limfatic; ajuns în bazinet, acest nucleu va constitui germenele viitorului calcul;
– teoriile extracelulare definesc litogeneza ca un proces desfăşurat în lumenul aparatului urinar; acest proces are loc în patru etape: mai întâi faza de nucleere, în timpul căreia microcristalele se formează în tractul urinar; mărirea şi agregarea microcristalelor cu formarea de macrocristale; reţinerea unui macrocristal în căile urinare; creşterea acestei particule sechestrate.

În prezent, majoritatea cazurilor de litogeneză sunt explicate prin teoriile extracelulare. Acestea atribuie formarea calculilor urinari prezenţei unuia sau mai multor factori favorizanţi (tabelul I):
– *hiperexcreţia substanţelor cristaloide* şi suprasaturarea urinei cu una sau mai multe săruri litogene este factorul principal (hipercalciuria din hiperparatiroidism, hiperoxaluria din afecţiunile intestinale cronice, hipercistinuria etc). Precipitarea cristalelor, în aceste condiţii, se produce spontan, independent de o matrice preformată. Persistenţa unei cristalurii de acest tip poate duce la formarea mai multor cristale voluminoase sau de agregate de cristale, care pot fi reţinute în căile urinare. Ulterior creşterea cristalelor şi agregarea lor pe particula reţinută, asociată absorbţiei de mucoproteină urinară pe feţele cristalelor în curs de creştere, va duce la formarea unui calcul complet.
– *deficienţe ale inhibitorilor naturali ai cristalizării* sunt implicate în unele tipuri de litiază:
  – citraţii formează complexe insolubile cu calciul; hipocitraturia este factorul cel mai important al litogenezei din acidoza tubulară renală distală;
  – magneziul urinar inhibă cristalizarea oxalaţilor urinari prin formarea de complexe insolubile cu aceştia;
  – nefrocalcina este o proteină de origine tubulară, ce conţine acid γ-carboxiglutamic, un aminoacid ce se leagă de suprafaţa cristalelor prezente în urină şi inhibă nucleerea, agregarea şi creşterea cristalelor; la unii pacienţi cu litiază calcică s-au evidenţiat molecule anormale de nefrocalcină fără acid γ-carboxiglutamic în compoziţie.
  – proteina Thamm-Horsfall, care în mod normal inhibă agregarea cristalelor, este modificată la unii litiazici: formează singură agregate proteice şi îşi pierde capacitatea inhibitorie.
– *dieta* pacienţilor poate reprezenta un factor de risc pentru litogeneză , dar reprezintă, de obicei, un factor adiţional, ce amplifică tulburări preexistente. Excesul de purine în dietă favorizează litiaza urică la pacienţii cu predispoziţie familială. Aportul crescut de sodiu la pacienţii cu hipercalciurie idiopatică amplifică excreţia urinară de calciu. A-

Tabelul I: Factorii de risc urinari ai litogenezei
(după PRIMER on Kidney Diseases, second edition, 1998)

• *Suprasaturarea cu cristaloizi*
– hipercalciurie
– hiperoxalurie
– hiperuricozurie
– hipercistinurie
– scăderea volumului urinar
• *Promotori ai precipitării cristaloizilor*
– modificări excesive ale pH-ului urinar
– hiperuricozurie
• *Deficienţe ale inhibitorilor cristalizării*
– hipocitraturie
– hipomagneziurie
– nefrocalcină
– proteina Thamm-Horsfall
– uropontină

portul de calciu are impact nesemnificativ la persoanele sănătoase asupra incidenței litiazei și nu este necesară restricție de calciu în dietă; la cei cu hipercalciurie idiopatică, creșterea calciului din dietă se însoțește de o creștere disproporționată a absorbției intestinale a calciului. Aportul de oxalați nu se însoțește de creștere semnificativă a oxaluriei la litiazicii fără afecțiuni intestinale și nu are rost prescrierea unei diete restrictive. Spre exemplu, pentru ca un pacient sănătos să facă litiază oxalocalcică secundară numai abuzului de oxalați în dietă, acesta ar trebui să ingere zilnic 63 kg roșii timp de mai multe zile.

- *deshidratarea*, indiferent de etiologie, va produce oligurie cu hipersaturarea urinilor în cristaloizi. Ingestia crescută de apă cu creșterea secundară a diurezei scade incidența litiazei. Bolnavii cu diabet insipid, precum și persoanele cu poliurie persistentă, nu fac niciodată litiază.
- *variațiile excesive ale pH-ului urinar*, în ambele sensuri, pot favoriza precipitarea sărurilor litogene. Acidul uric și cistina precipită în mediul acid, fosfații precipită în mediul alcalin. Variațiile pH-ului urinar se pot datora tipului de dietă sau medicației administrate, dar de obicei, sunt secundare unor anomalii ale aparatului urinar. Defectul tubular de amoniogeneză, cu menținerea unui pH urinar acid din cadrul gutei sau a altor anomalii ale acidului uric este factorul determinant al agregării cristalelor de acid uric, mai important decât nivelul uricozuriei. În acidoza tubulară renală distală, pH-ul alcalin favorizează formarea calculilor de fosfat de calciu. Infecția cu germeni ureazosecretori alcalinizează urina și favorizează precipitarea struvitei.
- *efectul de salting-out:* prezența unui cristal sau element de nucleere în urină atrage precipitarea altei sări aflată în urină la concentrații inferioare. Prin acest efect, hiperuricozuria favorizează precipitarea cristalelor de oxalat de calciu, chiar dacă concentrația acestora se află sub limita suprasaturării.
- *infecția urinară* reprezintă un factor de risc al litogenezei. Germenii care produc urează vor furniza amoniac calculilor de fosfat amoniaco-magnezian. Ceilalți germeni patogeni prezenți în căile urinare pot produce materiale organice utilizabile ca nucleu pentru precipitare heterogenă. Analiza bacteriologică a unui calcul la un litiazic cu infecție urinară poate evidenția germeni atât în straturile superficiale, cât și în nucleul inițial.

O serie de anomalii anatomice congenitale (rinichiul în potcoavă, boala polichistică renală, rinichiul spongios medular etc.) predispun la litiază ca urmare a stazei urinei și a infecțiilor urinare recurente.

LITIAZA CALCICĂ

Nefrolitiaza calcică reprezintă peste 75% din cazurile de litiază renourinară. În majoritatea cazurilor, calculii sunt formați din oxalat de calciu; uneori, se asociază calculi oxalocalci cu calculi de fosfat de calciu. Mai multe anomalii metabolice sunt considerate factori de risc ai litiazei calcice:

- hipercalciuria;
- hiperoxaluria;
- hipocitraturia;
- hiperuricozuria.

La un pacient pot fi prezenți concomitent mai mulți factori.

Hipercalciuria

Hipercalciuria este definită prin excreția urinară de calciu peste 250 mg/zi la femei și peste 300mg/zi la bărbați sau peste 4mg/kg/zi la ambele sexe. Este întâlnită în aproximativ 50% din pacienții cu litiază calcică. Hipercalciuria poate fi asociată cu hipercalcemie sau cu normocalcemie. În multe cazuri, nu se poate evidenția o cauză a hipercalciuriei; în această situație se vorbește de hipercalciurie idiopatică.

Hipercalciurie + Normocalcemie

Hipercalciuria idiopatică este o tulburare metabolică cu tendință la agregare familială, apare cu frecvență crescută la sexul masculin; debutul litiazei are loc în decada a treia de viață. Diagnosticul se stabilește după excluderea altor cauze de hipercalciurie cu normocalcemie: sarcoidoza, acidoza tubulară renală, hiperparatiroidismul, neoplazii, boli osoase rapid progresive, imobilizare prelungită, boala Paget, boala sau sindromul Cushing, administrarea de furosemid etc. În 1984, C. Pack a definit două forme de hipercalciurie idiopatică, care uneori, se pot asocia:

- tipul I – hipercalciuria renală – se caracterizează prin reducerea reabsorbției tubulare distale a calciului. Hipercalciuria determină hipocalcemie; deși pierderea calciului la nivel urinar se încearcă a fi compensată de creșterea absorbției sale la nivel intestinal, balanța calcică a acestor pacienți este adesea negativă. Apar hipersecreție de vitamină D_3, creșterea secreției de parathormon.

– tipul II – hipercalciuria absorbativă – se caracterizează prin absorbţie intestinală excesivă de calciu. Rinichiul reprezintă o „supapă“ prin care se elimină calciul în exces. PTH seric este scăzut/normal în funcţie de nivelul calcemiei.

Această clasificare a permis o terapie diferenţiată a celor două tipuri de hipercalciurie: în tipul I, se recomandă administrarea de tiazide care stimulează reabsorbţia calciului la nivelul tubilor distali şi este contraindicată restricţia de calciu în dietă, deoarece aceasta ar accentua balanţa calcică negativă. În tipul II, restricţia calciului în dietă are efect favorabil prin reducerea absorbţiei intestinale a calciului; de asemenea, se pot administra substanţe care inhibă absorbţia intestinală a calciului (ortofosfaţi). În practica curentă nu se poate preciza adesea tipul de hipercalciurie idiopatică, mai ales că se pot asocia.

O serie de factori din dietă pot exacerba hipercalciuria idiopatică. Cel mai important este sodiul; creşterea aportului de sodiu creşte natriureza şi calciuria prin scăderea reabsorbţiei proximale. Un alt factor este aportul de proteine. Dieta hiperproteică creşte calciuria prin mai multe mecanisme: creşterea ratei filtratului glomerular cu creşterea fracţiei filtrate de calciu; proteinele reprezintă o încărcătură acidă, care are efect de scădere a reabsorbţiei calciului; sulfaţii din proteine leagă calciul, inhibându-i reabsorbţia tubulară; hormonii stimulaţi de aportul de proteine (insulină, glucagon, prostaglandine) au efect hipercalciuric. Excesul proteic în dietă s-a dovedit a fi asociat cu o incidenţă crescută a nefrolitiazei calcice, aceasta fiind şi una din explicaţiile frecvenţei crescute a nefrolitiazei în ţările dezvoltate. În ciuda acestor argumente, restricţia de proteine în dietă nu s-a dovedit a reduce incidenţa nefrolitiazei calcice. Aportul de calciu în dietă este un factor cu influenţă mică asupra calciuriei la persoanele sănătoase: numai 6% din calciul din dietă se excretă urinar. La pacienţii cu hipercalciurie idiopatică, o mai mare proporţie din calciul din dietă este absorbit în intestin; pe de altă parte, restricţia de calciu în dietă creşte – mai mult decât la persoanele sănătoase – absorbţia intestinală a oxalaţilor. *Efectul restricţiei severe de calciu în dieta pacienţilor cu hipercalciurie idiopatică este hiperoxaluria.*

Acidoza tubulară renală distală se complică în 2/3 din cazuri cu litiază renală, nefrocalcinoză sau ambele. Calculii sunt formaţi din fosfat de calciu. Litogeneza este multifactorială: hipercalciuria, hipocitraturia, pH-ul urinar alcalin, hiperfosfaturia. Hipercalciuria este secundară acidozei, care diminuează reabsorbţia tubulară a calciului. În acelaşi timp, acidoza antrenează pierderea de calciu de la nivel osos, ducând la o demineralizare progresivă. Absorbţia intestinală a calciului nu este crescută şi aceşti pacienţi au o balanţă calcică negativă.

O formă rară de litiază, asociind hipercalciurie cu normocalcemie este **boala lui Dent,** afecţiune congenitală cu transmitere recesivă legată de cromozomul X, caracterizată prin hipercalciurie, hipofosfatemie, rahitism, nefrocalcinoză. Litiaza debutează precoce, este recidivantă şi determină evoluţie precoce spre IRC.

Hipercalciurie + Hipercalcemie

Hiperparatiroidismul primar este cauza a aproximativ 5% din litiazele calcice. Afectează în special sexul feminin. În 85% din cazuri, cauza hipersecreţiei de PTH este un adenom paratiroidian, în restul, hiperplazia difuză a glandei paratiroide. Hipercalciuria se datorează hipersecreţiei de vitamină D_3, ca urmare a hipersecreţiei de PTH. Valorile calcemiei sunt crescute sau la limita superioară a normalului. Calculii renali sunt formaţi din fosfat şi oxalat de calciu. Litiaza recidivează frecvent, este adesea bilaterală şi se poate asocia cu nefrocalcinoză. Uneori, nefrocalcinoza poate fi singura manifestare renală a hiperparatiroidismului. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici, diagnosticul stabilindu-se prin screening biochimic. Investigarea funcţiei paratiroidiene nu este necesară de rutină la toţi pacienţii cu litiază calcică; este obligatorie la pacienţii cu hipercalcemie, la cei cu nefrocalcinoză sau la cei cu calculi de fosfat de calciu pur.

Prezenţa hipercalcemiei necesită diferenţierea de alte cauze ale acesteia (tabelul II).

O serie de *neoplazii* (tabelul II) se pot însoţi de sindroame paraneoplazice, caracterizate prin hipercalcemie şi hipercalciurie, datorită secreţiei unor hormoni PTH-like. Alteori, hipercalcemia din cancere se datorează metastazelor osoase osteolitice.

Unele *afecţiuni granulomatoase* (sarcoidoza, tuberculoza) se pot complica cu litiază calcică. Ţesuturile granulomatoase convertesc calcidiolul ($25(OH)D_3$) în calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$], ducând la hipercalcemie şi hipercalciurie.

Suplimentarea excesivă cu preparate de vitamina D, mai ales în asociere cu o dietă bogată în calciu, poate conduce la litiază hipercalciurică, caz în care PTH seric este scăzut.

Boala Cushing reprezintă o cauză rară de litiază hipercalciurică. De asemenea, *sindromul lapte-alcaline,* excepţional întâlnit în prezent, poate asocia litiază calcică.

Tabelul II: Cauzele hipercalcemiei

• *Hipersecreția de PTH* – Hiperparatiroidismul primar – Hiperparatiroidism ectopic: Plămân: carcinom cu celule scuamoase Rinichi: hipernefrom Altele: pancreas, hepatom, ovar, uter, vezica urinară – Posttransplant
• *Invazia neoplazică a măduvei* – Metastaze de la un carcinom pulmonar, – Mielom multiplu – Leucemie, boală Hodgkin, limfoame
• *Creșterea activității serice a vitaminei D sau a sensibilității țesuturilor la vitamina D* – Excesul de vitamină D – Sarcoidoza – Hipercalcemia idiopatică
• *Aportul excesiv de calciu* – Sindromul lapte-alcaline
• *Creșterea turn-over-ului osos* – Osteoporoza rapid progresivă a copilului – Tireotoxicoza – Boala Paget cu imobilizare
• *Alte cauze* – Tratamentul cu diuretice tiazidice – Periosteita generalizată – Hipotiroidism – Intoxicația cu vitamina A

Hiperoxaluria (tabelul III)

Deși oxalații apar în majoritatea calculilor urinari, cea mai mare parte a bolnavilor litiazici excretă o cantitate normală de oxalați în urină (15-40 mg/zi); o parte din bolnavi, însă, are hiperoxalurie și formează calculi prin suprasaturarea urinii cu oxalat de calciu. Organismul uman nu poate metaboliza oxalații, rinichiul reprezentând singura cale de eliminare a acestora. Când este severă, hiperoxaluria produce nefrocalcinoză, nefrită tubulointerstițială, defecte funcționale tubulare, insuficiență renală.

Producția de oxalați rezultă din 3 surse: aport în dietă, oxidarea glioxilatului și oxidarea acidului ascorbic. Aportul de oxalați din dietă variază între 400-900 mg/zi; alimentele cele mai bogate în oxalați sunt ceaiul, sucurile de citrice, coca-cola, ciocolata, spanacul, alunele etc. Din oxalații alimentari se absorb doar 2-4,5%; ca urmare, hiperoxaluria apare rar, numai prin aport crescut de oxalați, și la persoanele cu litiază oxalocalcică care nu au afecțiuni intestinale, nu este necesară restricție de oxalați în dietă. Sursa majoră de oxalați în organismul uman este reprezentată de oxidarea glioxilatului, sub acțiunea lactat dehidrogenazei; glioxilatul rezultă, fie din oxidarea glicinei, fie din oxidarea glicolatului; sub acțiunea unei transaminaze (alanin-glioxilat-aminotransferaza) dependente de piridoxină, glioxilatul este retransformat în glicină. Deficitul de piridoxină poate duce la hiperoxalurie. O cantitate mică de oxalați rezultă și din oxidarea acidului ascorbic, astfel că intoxicațiile cu vitamina C pot duce la hiperoxalurie prin supraproducție.

Creșterea sintezei de oxalați poate apărea și în hiperoxaluriile primare (tabelul III), afecțiuni congenitale cu transmitere autosomal recesivă caracterizate prin deficite ale enzimelor implicate în metabolismul oxalaților:

- tipul I rezultă dintr-o mutație genetică care inactivează alanin-glioxilat-aminotransferaza, ceea ce duce la acumularea de glioxilat;
- tipul II se datorează unui deficit genetic al diglicerat-dehidrogenazei hepatice, ceea ce duce la acumularea de hidroxipiruvat, care crește, indirect, sinteza oxalatului din glioxilat.

În hiperoxaluriile primare, excreția zilnică de oxalați în urină depășește 150-300mg/zi; boala debutează din copilărie și asociază, pe lângă litiaza recurentă, nefrocalcinoză, infecții urinare frecvente, afectare tubulară. Instalarea IRC se face din copilărie.

În cazuri rare, supraproducția de oxalați poate fi urmarea administrării unor medicamente sau substanțe toxice. Etilenglicolul – prezent în antigel – este transformat la nivel hepatic în glicolaldehidă, apoi în glicolat; glicolatul este transformat în acid oxalic și în acid formic. Tabloul clinic este de insu-

Tabelul III: Clasificarea hiperoxaluriilor

• *Hiperoxalurii prin sinteză crescută:*
– hiperoxaluriile primare (tip I și tip II)
– deficit de piridoxină
– ingestie de etilen glicol
– supradozaj de metoxifluran
– aport excesiv de acid ascorbic
• *Hiperoxalurii prin absorbție crescută:*
– ingestie crescută de oxalați în dietă (rol minor)
– abuz de îndulcitoare cu xilitol
– rezecții ileale
– sprue celiacă
– insuficiență pancreatică
– by-pass ileo-colonic
– boala Crohn
– ingestie de fosfat de celuloză
– restricție de calciu în dietă

Tabelul II: Cauzele hipercalcemiei

• *Hipersecreția de PTH* – Hiperparatiroidismul primar – Hiperparatiroidism ectopic: Plămân: carcinom cu celule scuamoase Rinichi: hipernefrom Altele: pancreas, hepatom, ovar, uter, vezica urinară – Posttransplant
• *Invazia neoplazică a măduvei* – Metastaze de la un carcinom pulmonar, – Mielom multiplu – Leucemie, boală Hodgkin, limfoame
• *Creșterea activității serice a vitaminei D sau a sensibilității țesuturilor la vitamina D* – Excesul de vitamină D – Sarcoidoza – Hipercalcemia idiopatică
• *Aportul excesiv de calciu* – Sindromul lapte-alcaline
• *Creșterea turn-over-ului osos* – Osteoporoza rapid progresivă a copilului – Tireotoxicoza – Boala Paget cu imobilizare
• *Alte cauze* – Tratamentul cu diuretice tiazidice – Periosteita generalizată – Hipotiroidism – Intoxicația cu vitamina A

Hiperoxaluria (tabelul III)

Deși oxalații apar în majoritatea calculilor urinari, cea mai mare parte a bolnavilor litiazici excretă o cantitate normală de oxalați în urină (15-40 mg/zi); o parte din bolnavi, însă, are hiperoxalurie și formează calculi prin suprasaturarea urinii cu oxalat de calciu. Organismul uman nu poate metaboliza oxalații, rinichiul reprezentând singura cale de eliminare a acestora. Când este severă, hiperoxaluria produce nefrocalcinoză, nefrită tubulointerstițială, defecte funcționale tubulare, insuficiență renală.

Producția de oxalați rezultă din 3 surse: aport în dietă, oxidarea glioxilatului și oxidarea acidului ascorbic. Aportul de oxalați din dietă variază între 400-900 mg/zi; alimentele cele mai bogate în oxalați sunt ceaiul, sucurile de citrice, coca-cola, ciocolata, spanacul, alunele etc. Din oxalații alimentari se absorb doar 2-4,5%; ca urmare, hiperoxaluria apare rar, numai prin aport crescut de oxalați, și la persoanele cu litiază oxalocalcică care nu au afecțiuni intestinale, nu este necesară restricție de oxalați în dietă. Sursa majoră de oxalați în organismul uman este reprezentată de oxidarea glioxilatului, sub acțiunea lactat dehidrogenazei; glioxilatul rezultă, fie din oxidarea glicinei, fie din oxidarea glicolatului; sub acțiunea unei transaminaze (alanin-glioxilat-aminotransferaza) dependente de piridoxină, glioxilatul este retransformat în glicină. Deficitul de piridoxină poate duce la hiperoxalurie. O cantitate mică de oxalați rezultă și din oxidarea acidului ascorbic, astfel că intoxicațiile cu vitamina C pot duce la hiperoxalurie prin supraproducție.

Creșterea sintezei de oxalați poate apărea și în hiperoxaluriile primare (tabelul III), afecțiuni congenitale cu transmitere autosomal recesivă caracterizate prin deficite ale enzimelor implicate în metabolismul oxalaților:

- tipul I rezultă dintr-o mutație genetică care inactivează alanin-glioxilat-aminotransferaza, ceea ce duce la acumularea de glioxilat;
- tipul II se datorează unui deficit genetic al diglicerat-dehidrogenazei hepatice, ceea ce duce la acumularea de hidroxipiruvat, care crește, indirect, sinteza oxalatului din glioxilat.

În hiperoxaluriile primare, excreția zilnică de oxalați în urină depășește 150-300mg/zi; boala debutează din copilărie și asociază, pe lângă litiaza recurentă, nefrocalcinoză, infecții urinare frecvente, afectare tubulară. Instalarea IRC se face din copilărie.

În cazuri rare, supraproducția de oxalați poate fi urmarea administrării unor medicamente sau substanțe toxice. Etilenglicolul – prezent în antigel – este transformat la nivel hepatic în glicolaldehidă, apoi în glicolat; glicolatul este transformat în acid oxalic și în acid formic. Tabloul clinic este de insu-

Tabelul III: Clasificarea hiperoxaluriilor

• *Hiperoxalurii prin sinteză crescută:*
– hiperoxaluriile primare (tip I și tip II)
– deficit de piridoxină
– ingestie de etilen glicol
– supradozaj de metoxifluran
– aport excesiv de acid ascorbic
• *Hiperoxalurii prin absorbție crescută:*
– ingestie crescută de oxalați în dietă (rol minor)
– abuz de îndulcitoare cu xilitol
– rezecții ileale
– sprue celiacă
– insuficiență pancreatică
– by-pass ileo-colonic
– boala Crohn
– ingestie de fosfat de celuloză
– restricție de calciu în dietă

ficienţă renală acută. Supradozajul cu metoxifluran poate duce la hiperoxalurie prin supraproducţie, fiind convertit la nivel hepatic în etanolamină şi apoi în oxalat.

Absorbţia oxalaţilor are loc, la persoanele sănătoase, la nivelul mucoasei gastrice, precum şi al tuturor segmentelor intestinului subţire; absorbţia colonică este în mod normal neglijabilă. În lumenul intestinal, oxalatul formează săruri insolubile cu calciul, ce nu pot fi absorbite. La persoanele cu afecţiuni ale intestinului subţire (afecţiuni inflamatorii cronice, rezecţii, by-pass, sindroame de malabsorbţie etc.), locul major de absorbţie al oxalatului este colonul. La acest nivel se produce hiperabsorbţie de oxalaţi prin mai multe mecanisme posibile:

- calciul din lumenul intestinal este legat în săpunuri (în sindroamele de malabsorbţie) şi nu mai este disponibil pentru oxalaţi;
- prezenţa sărurilor biliare stimulează permeabilitatea colonică pentru oxalaţi;
- prezenţa acizilor graşi în lumenul colonului inactivează o bacterie, ce metabolizează în mod normal oxalaţii *(Oxalobacter formigenes)*.

Hiperoxaluria prin creşterea absorbţiei intestinale poate fi şi un efect nedorit al dietei restrictive în calciu recomandată pacienţilor cu hipercalciurie idiopatică; în intestin, mai puţin calciu este disponibil pentru formarea complexelor insolubile calciu-oxalaţi. Administrarea de fosfat de celuloză la pacienţii cu hipercalciurie are acelaşi efect.

Hipocitraturia

Citraţii acţionează la nivelul urinei ca inhibitori ai cristalizării calciului prin formarea de complexe insolubile cu calciul. Excreţia normală zilnică de citraţi în urină este între 300-900mg. Hipocitraturia apare la pacienţii cu acidoză metabolică de cauze diverse: sindroamele diareice cronice sau sindroame de malabsorbţie (piederi de bicarbonaţi la nivel intestinal), hipokaliemie (acidoză intracelulară), efort fizic excesiv (acidoză lactică), acidoza tubulară distală (tip I), după administrare cronică de acetazolamidă. Infecţiile urinare pot asocia hipocitraturie prin degradarea citraţilor urinari de enzimele bacteriene. Hipocitraturia poate fi singura manifestare a unei acidoze tubulare distale incomplete al cărei diagnostic se stabileşte la debutul litiazei renale. La 10-40% din pacienţii cu litiază calcică există hipocitraturie idiopatică.

În acidoza tubulară distală există o scădere marcată a citraţilor urinari (sub 50mg/zi). Citraţii sunt reabsorbiţi în tubii proximali şi acidoza le creşte reabsorbţia. Calculii – din fosfat de calciu – sunt rezultatul asocierii hipocitraturiei cu pH-ul urinar alcalin, hipercalciuriei şi hiperfosfaturiei. Se formează complexe de fosfat de calciu care precipită în mediul alcalin. Factorul determinant al litogenezei este hipocitraturia; scăderea legării calciului urinar de către citrat creşte şi mai mult suprasaturarea urinară cu săruri de calciu.

Hiperuricozuria

Hiperuricozuria este întâlnită la o parte din pacienţii cu litiază calcică şi este considerată un factor de risc prin efectul stimulator pe care îl are asupra cristalizării sărurilor calcice. Efectul poartă numele de „efect salting-out“: prezenţa unui cristal sau element de nucleere în urină atrage precipitarea altei sări aflată în urină la concentraţii inferioare. Hiperuricozuria ar duce la formarea de calculi calcici prin nucleere heterogenă: mici nuclei de acid uric sau de uraţi se fixează într-un calice sau în lumenul ductelor colectoare şi pot fi centrul unui calcul de oxalat de calciu. Conform altei ipoteze, cristalele de acid uric ar scădea inhibitorii creşterii cristalelor în urină, în special mucopolizaharidele acide, printr-un mecanism incomplet cunoscut.

La majoritatea bolnavilor, hiperuricozuria este secundară unui exces de purine în dietă.

Litiaza calcică idiopatică

La 20% din pacienţii cu litiază calcică nu se găseşte o cauză curabilă, investigaţiile biologice fiind normale. Aceste cazuri sunt atribuite fie unor anomalii metabolice tranzitorii, fie unui aport hidric cronic redus, caz în care apare suprasaturarea urinei cu săruri de calciu deşi acestea sunt excretate în cantităţi normale. Studii epidemiologice au demonstrat că riscul formării calculilor calcici creşte rapid pe măsura scăderii diurezei sub 1100ml/zi. Pacienţilor cu litiază renourinară trebuie să li se recomande un aport hidric zilnic astfel încât diureză să fie peste 2000ml/zi.

LITIAZA URICĂ

Formarea calculilor de acid uric poate apărea prin scăderea pH-ului urinar sau/şi suprasaturarea urinei cu acid uric (tabelul IV). Important în litogeneză este şi volumul urinar; oliguria va duce la suprasaturarea urinei cu cristale de acid uric care au solubilitate urinară redusă.

Factorul esenţial al litogenezei urice este pH-ul urinar: la un pH de 5, acidul uric este de 10-20 ori mai puţin solubil în urină decât la pH de 7. Un ph urinar acid favorizează precipitarea acidului uric chiar când excreţia urinară de acid uric este normală (sub 800mg/24h/l). Scăderea pH-ului urinar

Tabelul IV: Principalele afecţiuni asociate cu litiază urică.

Afecţiune	*pH urinar*	*NH_4 urinar*	*Volum urinar*	*Uricemie*	*Hiperuricozurie*
Litiaza urică idiopatică	scăzut	scăzut	N	N	absentă
Guta	scăzut	scăzut	N	crescută	+/-
Sindrom Lesch-Nyhan	N	N	N	crescută	+
Sd. mieloproliferative şi alte neoplazii	N	N	N/scăzut	mult crescută	+
Sindroame diareice	scăzut	N	scăzut	N	absentă
Pierderi prin piele	N	N	scăzut	N	absentă
Medicamente uricozurice	N	N	N	N	prezentă

N= normal; +/- = prezentă sau absentă.

poate fi datorată unui defect de amoniogeneză, cum se întâmplă în litiaza urică idiopatică sau în gută, ori pierderilor de bicarbonat la nivel intestinal în cadrul sindroamelor diareice cronice.

Numai 20% din cazurile de litiază urică se însoţesc de hiperuricozurie. Aceasta se poate datora unei hiperproducţii de acid uric (hiperuricemia din sindroamele mieloproliferative, sindromul Lesh Nyhan, exces de purine în dietă etc.), dar poate apărea şi în absenţa hiperuricemiei (administrarea de medicamente uricozurice).

Litiaza urică idiopatică se transmite autosomal dominant; factorul determinant al litogenezei este ph-ul urinar constant scăzut datorită unui defect congenital de excreţie tubulară a amoniului.

Guta primară se caracterizează prin hiperproducţie moderată de acid uric, cauzată de unele deficite incomplet cunoscute ale enzimelor implicate în metabolismul purinelor. Se adaugă şi un defect primar tubular de reabsorbţie a uraţilor, ceea ce duce la hiperuricozurie, precum şi scăderea pH-ului urinar datorată unui defect congenital de producere a amoniului.

Doar în 15% din cazurile de gută se cunosc defectele enzimatice congenitale care duc la supraproducţie acid uric; în aceste afecţiuni, guta debutează din copilărie şi se însoţeşte în circa 75% din cazuri de litiază urică:

- deficitul de hipoxantin-guanin - fosforibozil-transferază, enzimă care în mod normal catalizează transformarea hipoxantinei în acid inozinic şi a guaninei în acid guanilic, duce la o producţie excesivă de acid uric prin accelerarea ratei de biosinteză a purinelor. Un deficit sever al enzimei caracterizează sindromul Lesch-Nyhan, care prezintă în plus tulburări neurologice severe.
- excesul de 5 fosforibozil-1-pirofosfat sintetază accelerează lanţul metabolic de sinteză a acidului uric.

Hemopatiile maligne se caracterizează prin supraproducţie de acid uric şi hiperuricozurie. Sindroamele mieloproliferative, leucemia granulocitară cronică la adulţi şi leucemia acută la copii sunt cele mai frecvente neoplazii care produc hiperuricozurie. Litiaza urică apare în condiţiile unei hiperproducţii moderat crescute dar cronice de acid uric datorată turnover-ului crescut al celulelor tumorale. În timpul chimioterapiei, producţia de acid uric creşte foarte mult şi se produce precipitarea cristalelor de acid uric în tubii renali, cu tablou clinic de insuficienţă renală acută (sindromul de liză tumorală).

Toate afecţiunile intestinale însoţite de *sindrom diareic cronic* predispun la litiază urică prin deshidratare şi prin scăderea pH-ului urinar din cadrul acidozei metabolice cronice datorate pierderii de bicarbonaţi la nivel intestinal. La pacienţii cu afecţiuni ale ileonului (ileite, ileostomii, rezecţii ileale) se pot întâlni calculi micşti de acid uric şi de oxalat de calciu, datorită hiperoxaluriei prin absorbţie intestinală crescută.

Deshidratarea, apărută prin *pierderi excesive tegumentare*, poate contribui la apariţia litiazei urice.

Probenecidul şi aspirina în doze mari sunt considerate droguri uricozurice. Efectul este tranzitoriu şi fără semnificaţie patologică la persoanele normale dar, la pacienţii cu dietă bogată în purine sau la cei cu hiperuricemie preexistentă, excreţia urinară crescută de acid uric indusă de aceste medicamente creşte riscul formării calculilor de acid uric sau de oxalat de calciu (prin efect salting-out în ultimul caz).

CISTINURIA

Cistinuria este o afecțiune ereditară cu transmitere autosomal recesivă. Este rară în populație; litiaza de cistină reprezintă doar 1-4% din totalitatea cazurilor de litiază renourinară. Se caracterizează prin creșterea excreției urinare de aminoacizi dibazici (cistină, lizină, ornitină, arginină) asociată cu apariția în urină de homoarginină și complexe disulfidice homocisteină-cisteină (în mod normal absenți). Defectul constă în alterarea transportorului cărăuș al aminoacizilor dibazici, cărăuș situat atât la nivelul epiteliului TCP, cât și la nivelul epiteliului intestinului subțire. Dintre toți aminoacizii pierduți în urină, cistina este cel mai puțin solubil; solubilitatea sa în urină este de 150-300mg/l. La homozigoți, excreția zilnică urinară de cistină poate ajunge până la 1000mg.

Calculii apar în decada a patra sau a cincea de vârstă, cu incidență egală pe sexe. Se însoțesc frecvent de complicații: obstrucție de tract urinar, infecție cronică, IRA. Calculii tind să fie coraliformi sau multipli, bilaterali și sunt radiovizibili datorită densității de sulfur din moleculele de cistină. Fără tratament, recurența litiazei este regulă. Această afecțiune nu trebuie confundată cu cistinoza, în care acumularea cistinei are loc intracelular, cu producerea de distrucții tisulare și evoluție către IRC. În cistinurie, acumularea aminoacidului are loc doar în lumenul tubilor renali.

Diagnosticul pozitiv de cistinurie se stabilește prin prin cromatografia pe hârtie sau prin electroforeză, care demonstrează pattern-ul caracteristic de excreție a aminoacidului în urină. Determinările cantitative se fac prin cromtografie în coloană. Cuantificarea este importantă pentru diferențierea formelor heterozigote de cele homozigote și pentru demonstrarea scăderii excreției cistinei libere în timpul terapiei.

CALCULI DE INFECȚIE

Litiaza infecțioasă este cea mai severă formă de litiază prin consecințele nefaste asupra rinichiului pe termen lung. Calculii sunt compuși din struvită (fosfat amoniacomagnezian) și din carbonat de apatită și se formează în pelvis și calice, atunci când tractul urinar este infectat cu germeni ureazo-secretori. Acești germeni clivează ureea în amoniac crescând pH-ul urinei; mediul alcalin favorizează hidrolizarea spontană a amoniacului în hidroxid de amoniu și bicarbonat și disocierea fosfaților în fosfați trivalenți, ceea ce duce la formarea struvitei și a carbonartului de apatită. Germenii produc în plus, și suprasaturarea urinii, cristalele având tendința să se formeze în jurul lor. Ca urmare, bacteriile constituie centrul fiecărui calcul din struvită-apatită; calculul format „apără" bacteriile de fluxul urinar. Fiecare fragment de calcul este infectat și poate crea focare metastatice dacă aderă de uroteliu.

Calculii de infecție recidivează frecvent după terapie antibiotică sau după intervenția chirurgicală, datorită unor mici fragmente infectate restante. Îmbracă adesea aspect coraliform, caz în care rinichii sunt sever afectați prin combinația obstrucție + infecție, ceea ce face pielolitotomia dificilă, cu hemoragii intraoperatorii ce impun adesea nefrectomie. Calculii de infecție sunt cei mai distructivi și cel mai greu de controlat.

Germenii ureazo-secretori sunt, de obicei, specii de Proteus (vulgaris, mirabilis, morgani, rettgeri) sau Providencia. Rar sunt implicate alte specii bacteriene (tabelul V). Tulpinile de E. Coli nu secretă aproape niciodată urează.

Litiaza infecțioasă poate complica alte tipuri de litiază dacă se supraadaugă obstrucție și infecție cu germeni ureazo-secretori. Calculii calcici din acid uric sau cistină, se pot infecta ca urmare a cistoscopiei, cateterizării ureterale retrograde sau după intervenții chirurgicale pe rinichi sau uretere. Cateterizarea cronică a vezicii urinare favorizează

Tabelul V: Germenii secretanți de urează

Germeni	Frecvența secreției de urează
Proteus	100%
Providencia	99%
Ureaplasma	100%
Klebsiella pneumoniae	64%
Serratia marcescens	29%
Serratia liquefaciens	5%
Enterobacter aerogenes	2.6%

infecția, speciile de *Proteus* și *Pseudomonas* predominând.

DIAGNOSTICUL LITIAZEI RENOURINARE

Simptomatologia pentru care se prezintă la medic un bolnav cu litiază urinară este diversă. Colica renală care însoțește trecerea calculului prin căile urinare este modalitatea cea mai frecventă de manifestare a litiazei. Uneori, litiaza urinară poate fi asimptomatică toată viața și „silențium-ul" clinic ascunde o evoluție spre IRC. Pe fondul unei obstrucții silențioase pot surveni complicații infecțioase cu evoluție trenantă sau explozivă.

Diagnosticul litiazei și – pe cât posibil – al cauzei acesteia se poate face întâmplător, cu ocazia unei complicații a litiazei sau când pacientul se prezintă cu colică renală.

Recuperarea unui calcul eliminat spontan sau după tratament (medical sau urologic) necesită obligatoriu efectuarea analizei chimice și, eventual, bacteriologice ale fragmentului calcular.

Examenul urinei poate arăta hematurie în plină colică; în afara colicii renale, examenul urinei poate fi normal. Prezența semnelor de infecție urinară obligă la uroculturi pentru evidențierea tipului de germeni. La pacienți cu obstrucție veche sau cu pielonefrită cronică deja instalată, precum și la pacienții cu IRC, sumarul de urină evidențiază numai hipostenurie, ca marker al afectării tubulare de însoțire. Prezența cristalelor de diferite tipuri în sedimentul urinar nu are, de obicei, o semnificație diagnostică.

Examenele de sânge și ale urinei pe 24 ore se efectuează în funcție de o primă orientare asupra tipului de litiază.

Un calcul radioopac pe radiografia renală simplă necesită dozarea calcemiei și a calciuriei, a citraturiei, oxaluriei, uricozuriei, magneziuriei, creatininuriei. În fața unei hipercalciurii însoțite de normocalcemie, dozarea sodiului urinar și a ureei urinare sunt utile deoarece, aportul crescut de sodiu și proteine accentuează calciuria, și restricția acestora în dietă reprezintă una din puținele modalități de prevenire a recurenței litiazei; dacă este prezentă hipercalcemia, se impune dozarea PTH seric. Asocierea litiazei cu nefrocalcinoza chiar în prezența unei normocalcemii obligă, de asemenea, la dozarea PTH seric. La un pacient cu hiperoxalurie, anamneza poate rareori evidenția o cauză exogenă; aportul cronic crescut de vitamina C sau abuzul de îndulcitoare artificiale sau gumă de mestecat ce conțin xilitol sunt singurele hiperoxalurii datorate dietei în practica curentă; absența acestora necesită investigații țintite pentru evidențierea unei suferințe cronice intestinale. Prezența hipocitraturiei impune dozarea potasiului seric și sanguin, efectuarea pH-ului sanguin, a uroculturii, evidențierea unei cauze de acidoză metabolică; scăderea severă a citratului urinar (sub 50mg/zi) apare de obicei numai în acidoza tubulară renală distală. În prezența hiperuricozuriei la un pacient cu litiază calcică, anamneza poate evidenția exces de purine în dietă.

În prezența suspiciunii (calcul radiotransparent) sau evidenței de litiază urică, este necesară dozarea uricemiei și uricozuriei, măsurarea pH-ului urinar postprandial. Anamneza și examenele paraclinice pot fi sugestive de aport crescut de purine, gută, sindrom diareic cronic sau sindrom mieloproliferativ. Prezența stigmatelor de gută (artrită, tofi gutoși etc.) certifică diagnosticul cauzal.

Investigațiile imagistice se efectuează în funcție de modalitatea de prezentare a pacientului.

Ecografia renală este investigația cea mai valoroasă, nefiind invazivă și neavând contraindicații. Se efectuează în colica renală pentru a evidenția calculii renali (mai rar calculii din ureterul proximal), prezența sau absența hidronefrozei și pentru diagnostic diferențial cu alte afecțiuni ce se pot manifesta prin colică. Pe ecografie se pot evidenția numai calculii cu dimensiuni peste 0,5 cm. Ecografia se poate repeta pentru a evidenția dispariția hidronefrozei după eliminarea spontană a unui calcul sau accentuarea ei prin persistența obstrucției calculare.

Radiografia renală simplă se efectuează frecvent în colică pentru a evidenția existența unui calcul radioopac la nivelul ariei reno-uretero-vezicale. Rezultatele sunt adesea neinterpretabile datorită dificultății pregătirii pacientului în colică și unui grad de ileus asociat colicii renale, care duce la mascarea cu gaze din intestin a ariei renale și a traiectului ureterelor.

Urografia intravenoasă nu se efectuează în timpul colicii nefretice sau a hematuriei. Urografia confirmă existența calculilor radioopaci, evidențiindu-i și pe cei radiotransparenți, și evidențiază răsunetul asupra căii de excreție; poate evidenția o eventuală cauză favorizantă de litogeneză (hidronefroză congenitală, rinichi în potcoavă, obstrucție extrinsecă a ureterului etc.). Starea funcțională a rinichiului este reflectată de secreția substanței de contrast. Dimensiunile rinichilor pot fi crescute în hidronefroză sau pionefroză.

Urografia intravenoasă nu este indicată ca investigație de primă intenție în litiaza urinară, preferându-se ecografia și radiografia renală simplă. La un pacient aflat în colică și la care există hidronefroză, în situația în care cele două examene nu au putut preciza sediul și tipul obstrucției ureterale, atitudinea actuală este de a efectua ***ureteroscopie endoscopică,*** care poate avea atât intenție diagnostică, cât și terapeutică. La pacienții care nu sunt în colică și ecografia și/sau radiografia renală simplă ridică suspiciunea unui calcul pe căile urinare, se recomandă urografia intravenoasă; dacă aceasta nu evidențiază cauza obstrucției, se indică ***ureteropielografia retrogradă***.

Urografia se efectuează cu bolus de substanță de contrast în doze adaptate greutății corporale a pacientului. Tehnica perfuziei cu substanțe de contrast este ilogică deoarece, semnifică diluarea acesteia și obținerea unor filme de calitate slabă, mai ales la pacienți cu afectare tubulară preexistentă.

Alte investigații imagistice sunt rareori necesare în litiaza renală; acestea se aleg în funcție de intenția terapeutică (tipul de intervenție chirurgicală), pentru evidențierea unei complicații a litiazei (abces, pionefroză etc.) sau pentru diagnosticul diferențial al unei complicații litiazice.

Scintigrama și nefrograma izotopică dau informații asupra ratei filtrării glomerulare, a fluxului sanguin renal și, într-o mai mică măsură, asupra structurilor anatomice. Nefrograma clasică și varianta sa cu furosemid dau un aspect caracteristic al acumulării și eliminării radionuclidului din căile urinare în prezența obstrucției; metoda este destul de laborioasă și determină iradiere importantă a pacientului, motive pentru care scintigrama nu este folosită în prezent pentru diagnosticul uropatiei obstructive. În cazul litiazei bilaterale se pot efectua simultan scintigrama și nefrograma izotopică pentru aprecierea fluxului plasmatic în cei doi rinichi.

Tomografia computerizată își găsește utilitatea în litiază pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al unor complicații infecțioase: abces renal, pionefroză etc.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Litiaza renală poate da complicații mecanice sau infecțioase (tabelul VI).

Numărul de calculi de la început mare, bilateralitatea și recidivele frecvente sunt caracteristice așa numitelor litiaze *„maligne"*.

Complicația cea mai dramatică este anuria calculoasă; poate apărea la bolnavi cunoscuți cu

Tabelul VI: Complicațiile litiazei renale

Complicații mecanice
– colica renală
– anuria calculoasă
– hidronefroza
– rinichi scleroatrofic
Complicații infecțioase
– pielonefrita acută, cronică
– pielonefrita xantogranulomatoasă
– pionefroza calculoasă
– flegmon perinefretic
Altele
– nefrita litiazică
– metaplaziile uroteliale precursoare malignității

litiază renală, vechi eliminatori de calculi, sau poate fi prima manifestare la un subiect aparent sănătos, în realitate litiazic ignorat. De obicei, se instalează brusc, precedată sau nu de colica ureterală care însoțește migrarea calculului, dar este posibilă și diminuarea treptată a diurezei. Anuria este consecința obstrucției pe rinichi unic funcțional sau anatomic.

Infecția urinară este o complicație frecventă a litiazei renale. Datorită stazei urinare și a refluxului urinei din bazinet, germenii nosocomiali intestinali pot infecta căile urinare pe cale hematogenă, provocând pielonefrită acută. Refluxul pielo-interstițial și pielo-limfatic transferă germenii din cavități în interstițiu, realizând pielonefrita radiantă supurativă.

Răsunetul litiazei asupra rinichiului se poate manifesta prin variate leziuni macroscopice care interesează toate structurile, în special cavitățile și interstițiul:

- *nefrita litiazică* se caracterizează prin infiltrație inițial muco-limfo-plasmocitară, ulterior fibroblastică a interstițiului; leziunile evoluează în final către scleroză retractilă care sufocă nefronii;
- *hidronefroza litiazică* este rezultatul obstrucției incomplete, în care presiunea endocavitară crește lent, dar rămâne sub 70 cmH_2O; cavitățile se dilată, parenchimul este comprimat, subțiat și treptat compromis;
- *rinichiul mic scleroatrofic* apare mai rar, fiind rezultatul ischemiei renale, consecință a reprimării fluxului sanguin datorită creșterii bruște (peste 70 cm H_2O) a presiunii endocavitare, în absența infecției; dacă se asociază in-

fecție urinară, se adaugă leziuni de supurație interstițială, realizând pielonefrita litiazică;

- *uropionefroza sau pionefroza calculoasă* se caracterizează prin supurarea tuturor elementelor componente (cavități, parenchim, atmosferă perirenală); rinichiul este mărit în volum, neregulat, cu structură dispărută, cu cavitățile dilatate, comunicante, pline de puroi, calculi și material amorf. Grăsimea perirenală infiltrată, uneori cu microabcese comunicante cu cavitățile renale purulente, aderă de rinichi, fixându-l de organele vecine;
- *pielonefrita xantogranulomatoasă* este o complicație rară în care sinusul și parenchimul renal sunt sufocate de sclerolipomatoză nesupurativă, sugerând aspect tumoral.

Insuficiența renală cronică se dezvoltă când litiaza este bilaterală, ori când apare pe rinichi unic funcțional sau chirurgical, ca rezultat al distrucției hidrostatice, infecțioase sau asociate a parenchimului renal. În general, insuficiența renală litiazică are o evoluție îndelungată (ani de zile), cu degradare treptată a funcției renale, evoluție în puseuri, cifre mici de retenție azotată și conservarea diurezei. Evoluția către insuficiență renală cronică terminală este mai rapidă dacă fenomenele de obstrucție sunt persistente o perioadă îndelungată.

TRATAMENTUL LITIAZEI RENALE

TRATAMENTUL MEDICAL

Tratamentul medical modern al litiazei renale este capabil să prevină formarea unui nou calcul la majoritatea bolnavilor, să încetinească creșterea calculilor existenți. În unele cazuri de litiază metabolică urică sau cistinică, tratamentul medical poate chiar să dizolve calculii. În litiazele calcice și de struvită însă, tratamentul medical are numai eficiență preventivă și este complementar terapiei urologice. Atitudinea terapeutică va fi adaptată în funcție de compoziția calculului, de starea rinichiului litiazic și a rinichiului opus, de valoarea funcției renale, de mecanismul etiopatogenic al bolii, de coexistențele morbide, de posibilitățile materiale și de complianța pacientului la un tratament de lungă durată.

Tratamentul medical cuprinde măsuri generale și de prevenire, aplicabile tuturor bolnavilor și măsuri specifice unui anumit tip de litiază și unui anumit tip de bolnav.

Măsuri generale

Profilaxia litiazei renale

Necesită evitarea sondajelor vezicale, a manevrelor endoscopice, profilaxia și terapia corectă a infecțiilor urinare.

Cura permanentă de diureză

Trebuie recomandată tuturor pacienților litiazici, indiferent de compoziția calculului. Are atât efect curativ, împiedicând creșterea calculilor, cât și efect profilactic, împiedicând apariția nucleelor litogene. Teoretic, aportul hidric trebuie să ducă la urini a căror densitate să nu depășească 1010 - 1012 în mod permanent. Practic, acest lucru se realizează prin recomandarea unui aport hidric de ordinul a 2 litri/m^2 suprafața corporală; pentru a evita posibila hiperconcentrare nocturnă, se recomandă pacientului să bea lichide și în cursul nopții (sau aportul de apă să ducă la o diureză de circa 2000 ml/zi). Înlocuirea apei prin băuturi (sucuri de citrice, cafea, ciocolată, ape minerale etc.) poate duce la favorizarea litogenezei. Cura de diureză anuală cu ape oligominerale în diferite stațiuni balneoclimaterice are efecte favorabile, dar durata sa este limitată și nu poate înlocui cura permanentă de diureză.

Măsuri specifice în funcție de tipul litiazei

Litiaza calcică

Diagnosticarea tulburărilor metabolice care au dus la formarea calculilor calcici este importantă, terapia fiind diferențiată în funcție de mecanismul patogenic. Multe din nefrolitiazele calcice sunt idiopatice și terapia medicală – numai cu rol preventiv al creșterii calculilor sau al recurenței litiazei – constă în *cura permanentă de diureză*. Trebuie menționat că, *exceptând litotripsia extracorporeală ultrasonică, nu există nici un tratament medical capabil să dizolve calculii calcici*.

În litiaza calcică *regimul alimentar* are valoare discutabilă. La pacienții cu hipercalciurie idiopatică se recomandă rectricție moderată de sare (100-125mEq/zi), hidrocarbonate, alcool și proteine (60-70g/zi) deoarece acestea au efect de creștere a calciuriei; aportul de calciu trebuie, de asemenea, redus ușor (2/3 din aportul zilnic normal); se recomandă o dietă bogată în fibre vegetale care are efect hipocalciuric. La pacienții cu hiperoxalurie se recomandă restricție moderată în alimentație oxaloforă și oxaligenă, cu evitarea restricției severe a calciului alimentar, deoarece în intestin calciul se combină cu oxalatul alimentar, diminuându-i absorbția.

Terapia medicamentoasă a litiazei calcice depinde de tulburările metabolice evidențiate.

În *hipercalciuria idiopatică* se pot administra *diuretice tiazidice*. Acestea scad calciuria atât direct, prin stimularea reabsorbției la nivelul tubilor distali, cât și indirect, prin scăderea volumului circulant, ceea ce duce la creșterea reabsorbției proximale a calciului. Dieta trebuie să fie moderat hiposodată pentru a menține scăderea volumului circulant și trebuie suplimentată cu potasiu, preferabil sub formă de citrat de potasiu pentru a evita hipocitraturia indusă de hipopotasemie. Pe termen lung, tiazidele sunt singurele medicamente dovedite a preveni recurența în litiaza calcică. Tahifilaxia la tiazide se dezvoltă tardiv, după mai mulți ani de tratament. O alternativă pot fi *ortofosfații*, care au mai puține efecte secundare decât tiazidele, dar și efect mai slab pe termen lung. Aceștia scad calciuria prin mai multe mecanisme: scăderea absorbției intestinale a calciului, creșterea reabsorbției tubulare a calciului, creșterea concentrației urinare de pirofosfat, care este un inhibitor al nucleerii fosfatului de calciu. Se preferă ortofosfatul neutru sau alcalin de potasiu; deși sunt disponibile și preparate acide sau de sodiu, acestea sunt de evitat, deoarece cresc calciuria. Dozele sunt de 0,5 g de 3-4 ori/zi și se administrează la mese, deoarece scad calciuria indusă de aportul proteic. Tratamentul de lungă durată poate duce la calcificări ale țesuturilor moi și stimulare paratiroidiană. Ortofosfații sunt contraindicați în litiaza asociată cu infecție și la pacienții cu insuficiență renală. *Fosfatul de celuloză* este o rășină schimbătoare de ioni nerezorbabilă, care leagă calciul în intestin, inhibându-i absorbția. Terapia pe termen lung se poate însoți de o serie de efecte nedorite: producerea unei balanțe negative a calciului cu stimulare paratiroidiană secundară când este folosit la bolnavi cu absorbție intestinală de calciu normală sau cu hipercalciurie renală; depleție de magneziu prin formarea cu acesta de complexe nerezorbabile în intestin; hiperoxalurie prin legarea cationilor bivalenți, cationi, care în mod normal, formează complexe cu oxalatul intestinal scăzându-i absorbția. Datorită acestor efecte secundare, administrarea fosfatului de celuloză este de evitat.

În afecțiunile sistemice caracterizate prin *hipercalciurie și hipercalcemie*, se efectuează tratamentul specific al bolii de fond. Tratamentul de elecție al hiperparatiroidismului primar este paratiroidectomia. Nu există tratament medical pentru litiaza din hiperparatiroidismul primar. Pot fi administrați ortofosfați în boala cu severitate medie, dar au eficacitate limitată.

În cazurile ușoare de *hiperoxalurie prin hiperproducție* (administrare cronică de cantități mari de vitamina C, folosirea de îndulcitoare cu xilitol etc.), administrarea de piridoxină poate fi eficientă. La pacienții cu *hiperoxalurie de cauză intestinală* se recomandă administrarea de cantități crescute de *calciu oral (1-4g/zi)* și *suplimente de magneziu;* acestea formează complexe neresorbabile cu oxalații în intestin și trebuie administrate la mese. Excreția urinară a calciului este scăzută la pacienții cu hiperoxalurie de cauză intestinală și s-a dovedit că nu există riscul hipercalciuriei în timpul tratamentului. Administrarea de colestiramină, ca agent chelator al acizilor grași și sărurilor biliare și/sau înlocuirea grăsimilor din dietă cu trigliceride cu lanțuri medii pot fi utile la bolnavii cu *hiperoxalurie din sindroamele de malabsorbție*.

Litiazicii cu *hipocitraturie* necesită tratament cu citrat de potasiu. Bicarbonatul de sodiu sau citratul de sodiu sunt de evitat, deoarece cresc calciuria. Dozele pentru corectarea acidozei sau a hipopotasemiei depind de severitatea acestora și de eficiența terapiei bolii de bază (stări diareice, sindrom de malabsorbție etc); doza medie este de 1-2mEq/kg/zi. În acidoza tubulară distală sunt necesare doze mult mai mari (4mEq/kg/zi) pentru corectarea hipocitraturiei.

Prezența *hiperuricozuriei* ca singură anomalie asociată unei litiaze calcice impune *restricție de purine* în dietă și tratament cu *alopurinol 200-300mg/zi.*

Litiaza urică

Pe lângă *cura de diureză* se impune *restricție purinică* atunci când uricozuria depășește 800mg/zi. Alimentele cele mai bogate în purine sunt: viscere, pește, oaie, păsări, carnea de animal tânăr, extracte de carne, cacao, ciocolată, cafea, linte, spanac, sparanghel, conopidă etc. *Alcalinizarea urinei* este o măsură obligatorie în litiaza urică; are atât rol de prevenție a formării de noi calculi, cât și efect curativ, dizolvând calculii existenți. Este măsura cea mai importantă în terapia litiazei urice. PH-ul urinar optim este între 6,5-7; trebuie evitată obținerea unui ph peste 7, pentru că există riscul precipitării fosfatului de calciu și formării de calculi calcici. Mijloacele de alcalinizare sunt numeroase: bicarbonat de sodiu per os 4 - 5 lingurițe/zi, citrat de potasiu 30 - 60 mEq/zi, THAM 4 - 12 g/zi sub formă de sirop, ape bicarbonatate etc. La pacienții la care persistă hiperuricozurie sau hiperuricemie după restricție purinică sau la cei cu complianță scăzută la dietă se adaugă *alopurinol* în doze de 200 - 300 mg/zi; la pacienții cu gută și tofi gutoși, dozele zilnice pot ajunge până la 400 - 600 mg/zi.

Litiaza cistinică

Obiectivul major al tratamentului cistinuriei este scăderea concentrației urinare de cistină sub limita solubilității sale (250-300 mg/l). Tratamentul

este adesea ineficace, mai ales la cistinuricii homozigoți, din cauza nivelului mare al cistinuriei. Tratamentul de primă intenție constă în *cura de diureză cu realizarea unei diureze de peste 4000 ml/zi*, ceea ce este dificil de obținut din cauza complianței scăzute a pacienților. Precursorul cistinei este metionina care este un aminoacid semiesențial; de aceea, restricția proteinelor care conțin metionină nu este indicată, cel puțin la copii. *Alcalinizarea urinei* pentru a crește solubilitatea cistinei trebuie să se facă așa încât pH-ul urinar să fie în mod permanent peste 7,5, ceea ce este dificil de realizat pe termen lung. Dacă aceste măsuri sunt ineficace, se recomandă tratament cu *D-penicilamină sau tioproninä*, substanțe ce cresc solubilitatea cistinei în urină prin formarea de complexe disulfidice solubile cu aceasta. Aceste medicamente au numeroase efecte secundare datorită grupării sulfhidril din componența lor și sunt rezervate cazurilor severe, complicate, de litiază cistinică, după eșecul celorlalte măsuri.

Litiaza infecțioasă

Controlul infecției este problema esențială ce trebuie rezolvată în acest tip de litiază. Tratamentul antibiotic este rareori eficace (doar în 20% din cazuri) datorită sensibilității scăzute a germenilor ureazosecretori la antibiotice și a infectării în profunzime a calculului, ceea ce nu permite decât o sterilizare temporară a urinei, atât timp cât nu s-a realizat intervenția chirurgicală. Persistența unui corp străin în căile urinare, inclusiv a suturilor chirurgicale, constituie un factor de întreținere a infecției, de inactivare a antibioticelor. Necesitatea antibioterapiei pentru o lungă perioadă (luni de zile) creează adesea probleme de complianță a pacientului. Se ridică, în plus, și riscul nefrotoxicității unor antibiotice administrate cronic.

Administrarea de *acid acetohidroxamic*, un inhibitor de urează, scade saturația urinară în struvită și întârzie formarea calculilor. La unii bolnavi poate duce chiar la dizolvarea calculilor de struvită dar efectele secundare numeroase îi limitează folosirea pe termen lung.

Tratamentul urologic se impune în majoritatea cazurilor ca măsură curativă de tratament. Deoarece calculii de infecție sunt frecvent de dimensiuni mari sau coraliformi, este necesar combinarea litotriției percutanate cu cea extracorporeală; acestea se pot asocia cu administrarea de soluții acidifiante direct în căile urinare pentru a dizolva și elimina toate fragmentele de calculi. Tratamentul este rareori eficace, deoarece rămân fragmente calculare restante, care conțin germeni și care vor constitui nucleul altor calculi. Frecvent este necesară nefrolitotomie percutană în încercarea de a eradica complet litiaza de struvită, dar recidiva se constată la multe cazuri și după intervenția chirurgicală. Prin asocierea infecției cu obstrucția, a necesității antibioterapiei cronice și a repetatelor intervenții chirurgicale se ajunge frecvent la nefrectomie și insuficiență renală cronică, litiaza de struvită fiind cea mai agresivă formă de litiază.

Tratamentul colicii renale

Colica renală reprezintă o urgență medicală. Majoritatea pacienților necesită internare nu numai pentru tratament, dar și pentru supravegherea apariției obstrucției. Bolnavul trebuie informat că aproape 3/4 din calculii ureterali sunt eliminați spontan, iar crizele dureroase semnifică migrarea calculului.

Aplicarea de căldură în regiunea lombară are efect spasmolitic și vasodilatator, putând ameliora durerile până la instituirea unui tratament medicamentos. Clismele calde au același efect și combat, în plus, încetinirea tranzitului intestinal.

Menținerea unei *diureze convenabile* va ușura eliminarea calculului; unii autori recomandă ingestie crescută de lichide, eventual, administrare în perfuzie de soluții saline izotone urmate de furosemid, pentru ca migrarea și eliminarea calculului să se facă mai ușor.

Spasmoliticele (papaverină, scobutil, piafen, atropină) sunt recomandate frecvent în cazul unei colici nefretice, dar efectul lor hipotonic ureteral poate încetini migrarea calculului. Din acest motiv se preferă administrarea de *analgetice*. Analgeticele pirazolonice (algocalmin, novalgin etc.) sunt folosite din ce în ce mai rar în țările civilizate, din cauza efectelor secundare. Analgeticele potente de tipul pentazocinei (fortral) sunt preferate derivaților morfinici în colicile mai intense pentru că nu dau atonie intestinală sau depresie respiratorie; pot fi asociate cu spasmoliticele. Morfina sau derivații ei (hidromorfon) în administrare parenterală suprimă durerea, dar sunt de evitat pentru că pot produce retenție de urină, atonie vezicală, deprimarea centrului respirator. Analgeticele de tip morfinic – petidină (mialgin), sintalgon etc. – se folosesc când durerile sunt violente și analgeticele uzuale au fost ineficiente.

TRATAMENTUL UROLOGIC

Tratamentul urologic este necesar în aproximativ 10% din calculii renali; restul se elimină spontan. Pasajul calculului din rinichi prin căile urinare este, de obicei, însoțit de colică. Probabilitatea eliminării spontane depinde de dimensiunile calculului. Calculii sub 4mm sunt eliminați spontan în proporție de 100%, cei peste 8mm în proporție de circa 10%.

Indicațiile tratamentului urologic depind de dimensiunile calculului, de prezența sau de absența obstrucției (hidronefrozei) sau a infecției. Pacienții purtători ai unui calcul, ale cărui dimensiuni indică probabilitatea eliminării spontane pot fi supravegheați și nu necesită intervenția urologică – uneori până la 1 an de zile – cu condiția să fie asimptomatici și să nu fie prezentă obstrucție sau infecție. Intervenția urologică este indicată în toate cazurile în care există obstrucție, colică renală prelungită, febră și, de asemenea, în toate cazurile în care dimensiunile calculului fac improbabilă eliminarea sa spontană. Atitudinea în fața unui pacient cu colică depinde de gradul obstrucției. Pentru a nu se compromite ireversibil rinichiul la un pacient aflat în colică, se poate aștepta (așteptare activă, în sensul efectuării tratamentului medical al colicii și, eventual al antibioterapiei profilactice) până la 2 săptămâni într-o obstrucție completă și până la 4-6 săptămâni într-o obstrucție incompletă. Apariția febrei la pacientul în colică impune intervenția urologică de urgență.

Tipul de intervenție urologică depinde de dimensiunile și de localizarea calculului. Calculii cu dimensiuni între 0,5 și 2cm aflați în pelvis sau ureterul superior necesită litotriție extracorporeală (ESWL = extracorporeal shock wave lithotrpsy); rata de succes a ESWL este mai mare la calculii sub 1cm. Pentru a preveni obstrucția ureterală cu fragmente calculare restante post-ESWL este necesară montarea ureteroscopică a unui stent (sondă în dublu „J"). Rata de succes a ESWL este de 98-99% pentru calculii bazinetali și de circa 70% pentru cei ureterali superior. ESWL este contraindicată la gravide, la pacienți cu anevrism de arteră renală sau de aortă, în prezența obstrucției. Pentru calculi renali de peste 2 cm, este necesară combinarea litotriției extracorporeale cu litotriția percutană. În prezent, pri combinarea acestor metode, chiar în cazul litiazei coraliforme, s-a redus mult necesitatea intervențiilor urologice deschise. Ureteroscopia cu fragmentarea calculului in situ este metoda de elecție pentru calculii situați medioureteral sau la nivelul ureterului distal. Numai 5% din pacienții cu litiază necesită intervenții deschise; acestea sunt cazurile care nu răspund la litotriție, cazurile de litiază instalată pe un rinichi malformat congenital sau complicațiile litiazei neglijate (pionefroză calculoasă, abces intrarenal etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Brenner BM, Rector FC Jr, *The Kidney*, ed a-5-a, WB Saunders, Philadelphia, 2004.

2. Ciocâlteu A, *Litiaza urinară*, Editura ICTCM, București, 1995.

3. Ciocâlteu A, *Litiaza coraliformă bilaterală. Teză de doctorat*, București, martie, 1989.

4. Ciocâlteu A, *Litogeneza coraliformă infecțioasă. Comunicare la primul Congres Național de Nefrologie*, București, 1993.

5. Ciocâlteu A, *Răsunetul renal al litiazei coraliforme bilaterale, Nefrologie*, nr.2, 1996.

6. Ciocâlteu A, *Nefrologie*, Editura Infomedica, București, 1997.

7. Coe FL, Parks JH, Asplin JR, *The Pathogenesis And Treatment Of Kidney Stones*. N Engl J Med 327, 1992.

8. Davison A.M., Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford University Press, 1998.

9. Dussol B, Berland Y, *Urinary Kidney Stone Inhibitors. Where Are We ?, Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 11, nr.7, 1996.

10. Greenberg A, *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1998.

11. Massry S, Glassock R, *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.

12. Muldowney FP, Freaney R, Muldowney WP, Murray F, *Hypercalciutia In Parathyroid Disorders*, Am J Kidney Dis 17, 1991.

13. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Thiazide *Treatment For Calcium Urolithiasis In Patients With Idiopathic Hypercalciuria*, Br J Urol 69, 1992.

14. Romoșan I, Rinichiul – *Ghid diagnostic și terapeutic*, Editura Medicală, București, 1999.

15. Schrier RW, *Manual of Nephrology*, 5th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

capitolul **14**

TUMORILE APARATULUI RENOURINAR

Ciocâlteu Alexandru, Geavlete Petrișor

I. CLASIFICAREA TNM A TUMORILOR UROGENITALE

A. REGULI GENERALE ALE CLASIFICĂRII TNM

1. Componentele clasificării TNM

Pentru a descrie extensia anatomică a bolii, sistemul TNM este bazat pe stabilirea a trei componente:

T - extinderea tumorii primare;

N - absența sau prezența și extinderea metastazelor limfatice ganglionare regionale;

M - absența sau prezența metastazelor la distanță.

Adăugarea numerelor la aceste 3 componente indică extinderea bolii maligne:

T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1.

2. Regulile generale aplicabile tuturor localizărilor tumorale sunt următoarele:

a. Toate cazurile necesită confirmare microscopică. Orice caz ce nu respectă această condiție va fi raportat separat.

b. Două clasificări sunt descrise pentru fiecare localizare, și anume:

(1) **Clasificarea clinică** (clasificarea clinică pre-tratament) denumită TNM clinic (sau cTNM). Este bazată pe informațiile obținute înaintea tratamentului. Acestea provin din examenul fizic, imagistic, endoscopic, bioptic, explorare chirurgicală și alte examene relevante.

(2) **Clasificarea patologică** (clasificare histopatologică post-chirurgicală) pTNM. Este bazată pe informațiile obținute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate prin informațiile obținute, rezultate din operația și examinarea anatomo-patologică. Încadrarea patologică a tumorii primare necesită rezecția acesteia sau biopsie adecvată pentru a evalua cea mai înaltă categorie pT. Încadrarea patologică necesită extirparea (îndepărtarea) adecvată a ganglionilor, pentru a realiza absența metastazelor ganglionare limfatice regionale pN0 și suficientă pentru a evalua cea mai înaltă categorie pN.

Încadrarea patologică a metastazelor la distanță pM necesită examen microscopic.

c. După stabilirea categoriilor T, N, M și/sau pT, pN, pM, acestea trebuie grupate stadial. Clasificarea TNM și gruparea stadială, odată stabilite, trebuie să rămână neschimbate în înregistrările medicale. **Stadializarea clinică** este esențială pentru a selecta și evalua terapia, în timp ce stadializarea patologică oferă cele mai precise date pentru a estima prognosticul și a evalua rezultatele finale.

d. Dacă există dubii în ceea ce privește corectitudinea categoriilor T, N, M, în care un anumit caz trebuie încadrat, va fi aleasă **categoria inferioară**. Aceasta va fi reflectată de gruparea stadială.

e. În cazul tumorilor multiple, simultane, situate într-un organ, tumora cu cea mai înaltă categorie T va fi clasificată și multiplicitatea (sau numărul tumorilor) va fi indicată în paranteză; de

exemplu: T2(m), T2(5). În cancere simultane, bilaterale, ale organelor pereche, fiecare tumoră va fi clasificată independent. În tumorile de tiroidă, ficat, ovar, nefroblastoame și neuroblastoame multiplicitatea este un criteriu al clasificării T.

f. Definițiile categoriilor TNM și grupelor stadiale pot fi extinse pentru obiective clinice sau de cercetare, atât timp cât definițiile de bază nu sunt schimbate. Orice T, N sau M poate fi divizat în subgrupe.

B. CLASIFICAREA CLINICĂ A TNM

Următoarele definiții generale sunt utilizate în continuare:

1. T - Tumoră primară

Tx - Tumora primară nu poate fi stabilită (decelată)

T0 - Nu se evidențiază tumoră primară

Tis - Carcinom in situ

T1,2,3,4 - Dimensiuni crescute și/sau extensie locală a tumorii primare

2. N - Ganglioni limfatici regionali

Nx - Adenopatia regională nu poate fi stabilită

N0 - Fără metastaze ganglionare limfatice regionale

N1,2,3 - Creșterea extensiei ganglionare limfatice regionale

Notă: Extensia directă a tumorii primare în ganglionii limfatici este clasificată ca metastaze limfatice ganglionare. Metastazele în orice alt ganglion limfatic, altul decât regional, sunt clasificate ca metastaze la distanță.

3. M - Metastaze la distanță

Mx - Prezența metastazelor la distanță nu poate fi afirmată

M0 - Fără metastaze la distanță

M1 - Metastaze la distanță.

Categoria M1 poate fi caracterizată, în plus, în concordanță cu următoarele notații:

Pulmonară	PUL	Medulară	MAR
Osoasă	OSS	Pleurală	PLE
Hepatică	HEP	Peritoneală	PER
Cerebrală	BRA	Adrenală	ADR
Limfo-ganglionară	LYM	Cutanată	SKI
Altele	OTH		

•Subdiviziuni ale clasificării TNM

Subdiviziunile TNM sunt necesare în cazurile care necesită o mai mare specificitate (ex. T1a,1b, sau N2a,2b)

4. Clasificarea patologică pTNM

a. pT - Tumora primară

pTX - Tumora primară nu poate fi demonstrată histologic

pTo - Nu există evidență histologică a tumorii primare

pTis - Carcinom in situ

pT1, pT2, pT3, pT4 - Extensie crescută a tumorii din punct de vedere histologic

b. pN - Ganglionii limfatici regionali

pNX - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi demonstrați histologic

pNO - Nu există metastaze ganglionare limfatice regionale, histologic

pN1, pN2, pN3 - Afectare crescută a ganglionilor limfatici regionali din punct de vedere histologic.

Notă: Extensia directă a tumorii primare în ganglionii limfatici este clasificată ca metastază limfo-ganglionară. Un ganglion metastatic evidențiat clasic într-un țesut, în aria de drenaj limfatic, fără evidențiere histologică a structurii limfoganglionare reziduale, este clasificat în categoria N ca o metastază limfo-ganglionară regională. Un depozit microscopic mai mare de 2-3 milimetri este clasificat în categoria T, deci ca o extensie continuă.

Când mărimea este un criteriu de clasificare pN, de exemplu în carcinomul de sân, măsurătorile se fac asupra metastazelor, nu asupra întregului ganglion limfatic.

c. pM - Metastaze la distanță.

pMX - Prezența metastazelor la distanță nu poate fi demonstrată microscopic.

pMO - Nu există metastaze la distanță din punct de vedere microscopic.

pM1 - Există metastaze la distanță din punct de vedere microscopic. Categoria pM1 poate fi specificată mai mult în același mod ca la M1.

• Subdiviziuni ale pTNM

Subdiviziunile sunt valabile în acele cazuri care necesită o specificitate mai mare (de exemplu - pT1a,1b sau pN2a,2b).

5. Clasificarea histopatologică

În majoritatea cazurilor, informații suplimentare privind tumora primară pot fi înregistrate prin următoarele titluri:

G - Gradingul histopatologic

Gx - Gradul de diferențiere nu poate fi afirmat

G1 - Bine diferențiat

G2 - Moderat diferențiat

G3 - Slab diferențiat

G4 - Nediferențiat

Notă: Gradele 3 și 4 pot fi combinate în unele situații ca G3-4 (slab sau nediferențiat).

6. Descrieri adiționale

Pentru identificarea cazurilor speciale, în clasificarea TNM sau pTNM, sunt folosite simboluri ca y, r, a, m. Deși acestea nu modifică gruparea stadială, indică cazurile care necesită analize separate.

y - Se folosește ca prefix în acele cazuri în care clasificarea s-a făcut în timpul sau imediat după aplicarea terapiei multimodale.

r - Se folosește pentru clasificarea tumorilor recurente, care au apărut după un interval liber.

a - Clasificarea s-a făcut la autopsie.

m - Se folosește ca sufix, în paranteze, și indică prezența unor multiple tumori primare de o singură parte.

7. Descrieri opționale

Notă: Implicarea macroscopică a pereților venoși (cu sau fără tumoră în interior) este clasificată ca V1-V2.

8. Factorul C

Factorul C sau factorul „Certitudine" reflectă valabilitatea clasificării, în concordanță cu metodele de diagnostic folosite. Folosirea factorului C este opțională. Definițiile factorului C sunt:

C1 - Informații din metodele de diagnostic standard (de exemplu inspecție, palpare, radiografie standard, endoscopie intraluminală).

C2 - Informații din metodele de diagnostic speciale (de exemplu imagini radiografice în proiecții speciale, tomografie, tomografie computerizată, ultrasonografie, limfografie, angiografie, scintigrafie, rezonanță magnetică, endoscopie, biopsie și citologie).

C3 - Informații din explorări chirurgicale, incluzând biopsia și citologia.

C4 - Informații ale extensiei bolii după chirurgia definitivă și examinarea patologică a produsului rezecat.

C5 - Informații din autopsie.

Exemplu: Gradele lui C pot fi adăugate la categoriile T, N, M. Un caz trebuie descris ca T3C2, N2C, M0C2.

Clasificarea clinică TNM este echivalentă cu C1, C2 și C3 în grade variate de certitudine, în timp ce clasificarea patologică pTNM este echivalentă în general cu C4.

9. Clasificarea tumorii reziduale (R)

Absența sau prezența tumorii reziduale după tratament se descrie prin simbolul R. Acesta se folosește opțional. TNM și pTNM descriu extensia anatomică a cancerului fără să ia în considerare tratamentul. Acestea pot fi îmbogățite prin clasificarea R, care ia în considerare starea tumorii după tratament. Clasificarea R reflectă efectele terapiei, influențele îndepărtate ale procedeelor terapeutice; este un indicator puternic al prognosticului.

Definițiile categoriilor R sunt:

Rx - Prezența tumorii reziduale nu poate fi demonstrată

Ro - Nu există tumoră reziduală

R1 - Tumora reziduală microscopică

R2 - Tumora reziduală macroscopică.

C. TUMORI ALE APARATULUI UROGENITAL

Sunt incluse:

1. Rinichiul
2. Pelvisul renal și ureterul
3. Vezica urinară
4. Prostata

Fiecare prezentare este descrisă sub următoarele titluri:

- Reguli de clasificare cu procedurile de demonstrare a categoriilor T, N, M. Metodele adiționale pot fi folosite când ele sporesc acuratețea încadrării înaintea tratamentului.
- Prezentarea structurilor și substructurilor anatomice.
- Definirea ganglionilor limfatici regionali.
- Clasificarea clinică TNM.
- Clasificarea patologică pTNM.
- Gradingul G histopatologic.
- Gruparea stadială.
- Sumar.

1. Nodulii limfatici regionali

Definirea categoriei N se aplică la toate structurile urologice, cu excepția penisului.

Acestea sunt:

N - Ganglioni limfatici regionali

NX - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi demonstrați

N0 - Nu există metastaze limfo-ganglionare

N1 - Metastaze într-un singur ganglion limfatic de 2 cm. sau mai puțin, în cea mai mare dimensiune.

N2 - Metastaze într-un singur ganglion limfatic de peste 2 cm., dar nu mai mult de 5 cm. în cea mai mare dimensiune, sau multipli ganglioni limfatici, nici unul mai mare de 5 cm. în cea mai mare dimensiune.

N3 - Metastaze într-un ganglion limfatic cu diametru maxim > 5 cm.

2. Metastaze la distanță

Definițiile categoriei M ale tumorilor urologice, cu excepția prostatei, sunt:

M - Metastaze la distanţă

MX - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi demonstrată

M0 - Nu există metastaze la distanţă

M1 - Metastaze la distanţă.

Categoriile M1 şi pM1 pot fi specificate în continuare în concordanţă cu următoarele notaţii:

Denumire	Notaţie	*Denumire*	Notaţie
Pulmonar	PUL	*Medular*	MAR
Osos	OSS	*Pleural*	PLE
Hepatic	HEP	*Peritoneal*	PER
Cerebral	BRA	*Adrenal*	ADR
Ganglionar	LYM	*Cutanat*	SKI
Altele	OTH		

3. Gradingul histopatologic

Definiţiile categoriei G sunt aplicate organelor urologice, cu excepţia prostatei şi testiculului. Acestea sunt:

G - Gradingul histopatologic

GX - Gradul de diferenţiere nu poate fi demonstrat

G1 - Bine diferenţiat

G2 - Moderat diferenţiat

G3-4 - Slab diferenţiat/nediferenţiat.

4. Clasificarea R

Absenţa sau prezenţa tumorii reziduale după tratament poate fi descrisă prin simbolul R. Definiţiile clasificării R se aplică tuturor structurilor urologice. Acestea sunt:

RX - Prezenţa tumorii reziduale nu poate fi demonstrată

R0 - Nu există tumoră reziduală

R1 - Tumoră reziduală microscopică

R2 - Tumoră reziduală macroscopică.

5. PROSTATA

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai adenocarcinoamelor. Acestea trebuie să fie confirmate histologic.

Procedurile pentru demonstrarea categoriilor T, N şi M sunt:

- pentru categoriile T: Examen fizic, imagistic, endoscopic, teste biopsice şi biochimice;
- pentru categoriile N: Examen fizic şi imagistic;
- pentru categoriile M: Examen fizic, imagistic, studii ale scheletului şi teste biochimice.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali pelviei sunt situaţi sub bifurcaţia arterei iliace comune. Lateralitatea nu influenţează clasificarea N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

TX - Tumora primară nu poate fi demonstrată

T0 - Nu există tumoră primară

T1 - Tumoră clinic inaparentă (nepalpabilă şi nevizibilă imagistic)

T1a - Găsirea incidentală a tumorii în 5% sau mai puţin din ţesutul rezecat

T1b - Găsirea incidentală a tumorii în peste 5% din ţesutul rezecat

T1c - Tumora identificată prin puncţie-biopsie

T2 - Tumoră limitată în interiorul prostatei (Nota 1)

T2a - Tumora cuprinde jumătate de lob sau mai puţin

T2b - Tumora cuprinde mai mult de jumătate de lob, dar nu ambii lobi odată

T2c - Tumora cuprinde ambii lobi.

T3 - Tumora extinsă prin capsula prostatei (Nota 2)

T3a - Extensie extracapsulară unilaterală

T3b - Extensie extracapsulară bilaterală

T3c - Tumora invadează veziculele seminale

T4 - Tumora este fixată sau invadează structurile adiacente, altele decât veziculele seminale

T4a - Tumora invadează una din următoarele: colul vezical, sfincterul extern, rectul

T4b - Tumora invadează muşchii levator şi/sau este fixată la peretele pelvian.

Note: 1. Tumora identificată cu acul de biopsie în unul sau ambii lobi, dar care nu este palpabilă sau vizibilă imagistic, este clasificată T1c.

2. Invazia în vârful prostatei sau în capsula prostatei (dar nu înapoia ei) este clasificată T2, nu T3.

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

Vezi definiţiile precedente

(3) M - Metastaze la distanţă

MX - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi demonstrată

M0 - Nu există metastaze la distanţă

M1 - Metastaze la distanţă

M1a - Fără ganglioni limfatici regionali

M1b - Osoase

M1c - Cu alte localizări

Notă: Când mai mult de o metastază este prezentă, trebuie folosită cea mai avansată categorie.

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM corespund categoriilor T, N şi M.

e. Gradingul histopatologic G

GX - Gradul de diferenţiere nu poate fi apreciat

G1 - Bine diferenţiat (anaplazie uşoară)

G2 - Moderat diferenţiat (anaplazie moderată)

G3-4 - Slab diferenţiat sau nediferenţiat (anaplazie marcată)

f. Gruparea stadială

Stadiul 0	T1a	N0	M0	G1
Stadiul I	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b	N0	M0	Orice G
	T1c	N0	M0	Orice G
	T1	N0	M0	Orice G
Stadiul II	T2	N0	M0	Orice G
Stadiu III	T3	N0	M0	Orice G
Stadiul IV	T4	N0	M0	Orice G
	Orice T	N1,2,3	M0	Orice G
	Orice T	Orice N	M1	Orice G

g. Sumar

PROSTATĂ

T1		Nepalpabil sau nevizibil
	T1a	< 5%
	T1b	> 5%
	T1c	puncţie, biopsie
T2		Limitat în interiorul prostatei
	T2a	< 1/2 lob
	T2b	> 1/2 lob
	T2c	ambii lobi
T3		Prin capsula prostatei
	T3a	unilateral
	T3b	bilateral
	T3c	veziculă(e) seminale
T4		Fixată/adiacentă altor structuri decât vezicula seminală
	T4a	col vezical, sfincter extern, rect
	T4b	muşchi elevator, fixat la peretele pelvin
N1		Unic< 2cm
N2		Unic > 2cm
N3		> 5cm
M1a		Fără ganglioni limfatici regionali
M1b		Os (oase)
M1c		Alte localizări

6. RINICHIUL

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinomului renal. Adenomul se exclude.

Procedeele de stabilire a categoriilor T, N şi M sunt următoarele:

- pentru categoriile T - Examinare fizică şi imagistică;
- pentru categoriile N - Examinare fizică şi imagistică;
- pentru categoriile M - Examinare fizică şi imagistică.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt cei hilari, abdominali, paraaortici şi paracavi. Lateralitatea nu afectează categoriile N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată

To - Nu există tumoră primară

T1 - Tumoră de 2,5 cm sau mai puţin, în dimensiunea cea mai mare, limitată la rinichi

T2 - Tumoră de peste 2,5 cm în dimensiunea cea mai mare, limitată la rinichi

T3 - Tumoră extinsă în venele mari sau invadând suprarenala sau ţesuturile perinefretice, dar fără să depăşească fascia Gerota.

T3a - Tumora invadează suprarenala sau ţesuturile perinefretice, dar nu depăşeşte fascia Gerota

T3b - Tumora masiv extinsă în vena(ele) renală(e) sau vena cavă subdiaframatic

T3c - Tumora masiv extinsă în vena cavă supradiafragmatic

T4 - Tumora invadează dincolo de fascia Gerota.

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanţă

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM corespund cu categoriile T, N şi M

e. Gradingul histopatologic G

Vezi definiţiile corespunzătoare.

f. Gruparea stadială

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0,N1	M0
	T3b	N0,N1	M0
	T3c	N0,N1	M0
	T4	Orice N	M0
Stadiul IV	Orice T	N2,3	M0
	Orice T	Orice N	M1

g. Sumar

RINICHI

T1	< 2,5 cm / limitat la rinichi
T2	> 2,5 cm / limitat la rinichi
T3	în vene mari sau invazie perinefretică
T4	invazie dincolo de fascia Gerota
N1	unic < 2 cm
N2	unic > 2cm până la 5cm, multiplu < 5cm
N3	> 5cm

7. PELVISUL RENAL ȘI URETERUL

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinoamelor. Papilomul se exclude. Este necesară confirmarea histologică sau citologică.

Procedeele pentru demonstrarea categoriilor T, N și M sunt următoarele:

• pentru categoriile T - Examen fizic, imagistic și endoscopic;

• pentru categoriile N - Examen fizic și imagistic;

• pentru categoriile M - Examen fizic și imagistic.

b. Structuri anatomice

1. Pelvisul renal
2. Ureterul

c. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt cei hilari, abdominali, paraaortici, paracavi și, pentru ureter, ganglionii intrapelvici. Lateralitatea nu afectează clasificarea N.

d. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată
To - Nu există tumoră primară
Ta - Carcinom papilar non-invaziv
Tis - Carcinom in situ
T1 - Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial
T2 - Tumora invadează musculatura
T3 (Pelvisul renal) - Tumora invadează dincolo de musculară în grăsimea peripelvică sau parenchimul renal
(Ureterul) - Tumora invadează dincolo de musculară, în grăsimea periureterală
T4 - Tumora invadează organele adiacente sau, prin rinichi, grăsimea perinefretică.

(2) N - ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanță.

Vezi definițiile din nota introductivă.

e. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T, N și M.

f. Gradingul histopatologic G

Vezi definițiile din nota introductivă.

g. Grupare stadială

Stadiu Oa	T0	N0	M0
Stadiu Ois	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadiul IV	Orice T	N1,N2,N3	M0
	Orice T	Orice N	M1

h. Sumar

PELVIS RENAL, URETER

Ta	Papilar non-invaziv
Tis	In situ
T1	Țesut conjunctiv subepitelial
T2	Musculara
T3	Dincolo de musculară
T4	Organe adiacente, grăsime perinefretică
N1	Unic < 2cm
N2	Unic > 2cm până la 5cm, multipli < 5cm
N3	> 5cm

8. VEZICA URINARĂ

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinoamelor. Papiloamele sunt excluse. Procedeele de stabilire a categoriilor T, N și M sunt următoarele:

• pentru categoriile T - Examen fizic și imagistic, endoscopic și biopsie;

• pentru categoriile N - Examen fizic și imagistic;

• pentru categoriile M - Examen fizic și imagistic.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt ganglionii pelvici de la bifurcarea arterelor iliace comune. Lateralitatea nu afectează clasificarea N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - tumora primară

Sufixul (m) trebuie adăugat la categoriile T corespunzătoare pentru a indica tumorile multiple. Sufixul (is) poate fi adăugat la orice T pentru a indica prezența carcinomului in situ asociat.

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată
To - Nu există evidență de tumoră primară
Ta - Carcinom papilar non-invaziv
Tis - Carcinom in situ: „tumoră plată"
T1 - Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial
T2 - Tumora invadează musculatura superficială (jumătatea internă)
T3 - Tumora invadează musculatura profundă sau grăsimea perivezicală
T3a - Tumora invadează musculatura profundă (jumătatea internă)
T3b - Tumora invadează grăsimea perivezicală
(i) Microscopic
(ii) Macroscopic (masele extravezicale)
T4 - Tumora invadează oricare din următoarele: prostata, vaginul, uterul, peretele pelvic, peretele abdominal.

T4a - Tumora invadează prostata, uterul, vaginul

T4b - Tumora invadează peretele pelvin, peretele abdominal

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanță

Vezi definițiile din nota introductivă.

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN și pM sunt corespunzătoare celor T, N și M.

e. Gradingul histopatologic G

Vezi nota introductivă.

f. Grupare stadială

Stadiul Oa	Ta	N0	M0
Stadiul Ois	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadiul IV	T4b	N0	M0
	Orice T	N1,2,3	M0
	Orice T	Orice N	M1

g. Sumar

VEZICA URINARĂ	
Ta	Papilar non-invaziv
Tis	In situ:"tumora plată"
T1	Țesut conjunctiv subepitelial
T2	Mușchi superficiali (jumătate internă)
T3	Mușchi profunzi sau grăsimea perivezicală
T3a	Mușchi profund (jumătatea externă)
T3b	Grăsimea perivezicală
T4	Prostată, uter, vagin, perete pelvic, perete abdominal
T4a	Prostată, uter, vagin
T4b	Perete pelvic, perete abdominal
N1	Unic < 2cm
N2	Unic > 2cm până la 5cm, multipli < 5cm
N3	> 5cm

II. TUMORILE PROSTATEI

A. ADENOMUL DE PROSTATĂ

1. Definiție - este o tumoră benignă, omogenă, încapsulată, care se dezvoltă în prostata centrală, supramontanal, prespermatic și intrasfincterian (sfincter neted).

2. Etiopatogenie

Etiologia adenomului este incomplet elucidată, dezvoltarea acestuia fiind influențată de alterarea echilibrului estrogen-testosteron. Acest dezechilibru explică dezvoltarea bolii, dar nu și declanșarea acesteia. Ipoteza conform căreia, lipsa testosteronului și activitatea necontrolată a estrogenilor ar genera adenomul, a fost infirmată deoarece, la eunuci (castrați din copilărie) nu se dezvoltă adenomul de prostată.

În adenomul de prostată există o hiperplazie celulară certă, hipertrofie (dubitativ), iar celula își păstrează individualitatea, fiind bine diferențiată. Debutul real este microscopic în jurul vârstei de 45 de ani și nu este depistat clinic. În ceea ce privește debutul clinic, peste 80% din bărbații în vârstă de peste 50 de ani au adenom de prostată macroscopic și circa 50% din ei vor necesita intervenție chirurgicală.

3. Anatomie patologică

a. Macroscopic

• adenomul de prostată este constituit din doi lobi laterali aproximativ egali ca volum, la care uneori se adaugă și lobul median (adenom bilobat-trilobat). Lobul median este implantat pe buza posterioară a colului vezical și acționează ca o clapetă în timpul micțiunii, determinând o disectazie marcată.

• greutatea variază de la 10-20 g până la 150-250 g, cu o medie de 80-100 g.

b. Microscopic

• tumoră benignă încapsulată (capsulă fibroasă sau fibromusculară ce îl separă de țesuturile înconjurătoare, din care pleacă travee fibro-conjunctive care compartimentează adenomul în lobuli).

• lobulul este alcătuit din noduli, numiți corpusculi sferoizi, care rezultă din hiperplazia elementelor glandulare, fibroase și musculare.

• se descriu 3 elemente tisulare (3 varietăți anatomo-patologice):

- acini glandulari;
- fibre musculare netede (majoritare);
- fibre conjunctive

• concomitent pot apărea inflamații ale adenomului, infarcte, chiste sau microlitiază intraadenomatoasă.

4. Manifestare clinică

Adenomul prostatei este tumoră benignă, iar acțiunea mecanică locală obstructivă este singurul efect al prezenței adenomului. Simptomatologia se datorează deformării și obstrucției parțiale sau totale a uretrei supramontanale, adenomul evoluând clinic în 3 faze:

a. faza de *prostatism* (tulburări de micțiune fără reziduu vezical);

b. faza de *retenție de urină* cu:

(1) faza de retenție incompletă de urină, fără

distensie vezicală;

(2) faza de retenție incompletă de urină, cu distensie vezicală;

c. faza de *asistolie* (retenție completă de urină).

Simptomatologia constă în:

- polachiurie la început nocturnă, iar apoi diurnă și nocturnă;
- disurie (micțiune cu efort);
- micțiune imperioasă;
- hematurie (micro- și macroscopică) prin rupturi vasculare la nivelul epiteliului, infarcte ale adenomului;
- piurie (când se supraadaugă infecția);
- falsa incontinență urinară datorită urinării „prin prea plin".

Evaluarea clinică se face pe baza scorurilor prostatice. Se poate aprecia astfel repercusiunea dată de adenom asupra bolnavului, aprecierea subiectivă a semnelor și simptomelor atât de către bolnav, cât și de către doctor. Din păcate, aceste scoruri (redăm scorul IPSS, cel mai des utilizat) nu sunt semne, ci simptome și diferă de la perioadă la perioadă, de la bolnav la bolnav. Introducerea pe scară largă și obligatorie a acestor scoruri reprezintă, totuși, elemente orientative importante care nu trebuie să lipsească din nici un protocol al adenomului de prostată !

5. Repercusiunile obstacolului subvezical

5. Repercusiunile obstacolului subvezical (datorate adenomului de prostată) asupra vezicii urinare și asupra aparatului urinar superior:

a. polakiurie (proporțională cu sindromul iritativ, apoi cu rezidul vezical);

b. disurie, determinând hipertrofia și hiperplazia musculaturii detrusorului (apare vezica „de luptă" cu celule și coloane);

c. datorită efectului micțional, mucoasa vezicală poate hernia printre fasciculele de fibre musculare și astfel, apar diverticulii vezicali dobândiți;

d. se depășesc mecanismele compensatoare și apare reziduul vezical. Prin creșterea treptată a reziduului și destinderea vezicii urinare, detrusorul cedează și devine akinetic, determinând retenția cronică incompletă de urină;

e. în oricare fază poate apărea retenția completă de urină (glob vezical), care reprezintă o urgență de tratament;

f. afectarea joncțiunii uretero-vezicale (boala orificiului ureteral și a joncțiunii ureterovezicale) cu stenoză și reflux vezico-uretero-renal și alterarea papilelor renale prin stază pielo-caliceală și reflux pielo-renal;

g. staza la nivelul aparatului urinar inferior și/sau superior poate determina în orice moment, apariția infecției urinare cu pielonefrită consecutivă, care duce la alterarea funcției renale cu apariția insuficienței renale.

6. Examen obiectiv local

a. La **inspecția** regiunii hipogastrice se poate constata deformarea acestei regiuni în cazul retenției incomplete de urină, cu distensie vezicală și în cazul retenției complete de urină.

b. La **palpare și percuție** se obiectivează prezența globului vezical ca o formațiune tumorală hipogastrică delimitabilă, depresibilă, dureroasă, elastică, cu limita superioară convexă superior situată pe linie mediană, deasupra simfizei pubiene, ce nu își modifică localizarea în cazul modificării poziției bolnavului. Se mai poate descrie și globul vezical moale, care caracterizează retenția completă de urină depășită, cu stare generală alterată, semne clinice de insuficiență renală.

c. Examenul lombelor poate decela mărirea în dimensiuni a unuia sau a ambilor rinichi.

d. Tușeul rectal cu palpare bimanuală se efectuează după ce bolnavul a urinat, evidențiind atât dimensiunile și consistența prostatei, cât și prezența reziduului vezical.

În adenomul de prostată, la tușeu rectal prostata are următoarele caractere:

- mărită de volum (peste 3/4 cm. până la 8-10 cm.);
- șanțul median șters;
- bine delimitată;
- suprafață netedă;
- consistență uniformă, fermă (consistența eminenței tenare contractate);
- nedureroasă (în cazul asocierii adenomitei este dureroasă);
- mobilă;
- vezicule seminale nepalpabile.

În cazul adenomului de prostată cu hipertrofia lobului median, prostata poate fi normală la tușeu rectal.

7. Diagnosticul diferențial

7. Diagnosticul diferențial se face cu bolile obstructive subvezicale:

- adenocarcinom de prostată (simptomele sunt instalate progresiv și nu au perioade de remisiune);
- prostatită acută (în special cu abcesul prostatic, în care starea generală alterată, febra importantă cu caracter septic, dar mai ales situația locală la tușeu rectal, cu prostata în tensiune, uneori renitentă orientează diagnosticul);
- litiază vezicală - calcul inclavat în colul vezical (clinic este patognomonică retenția acută

de urină cu reluarea sa spontană la schimbarea poziției);
– tumoră vezicală cu dezvoltare în colul vezical;
– stricturi uretrale;
– calculi uretrali;
– tumori uretrale;
– stenoză de meat uretral;
– fimoză;
– parafimoză;
– vezică neurologică;
– dissinergism uretrovezical.

8. Complicații

a. Retenția de urină
– retenția incompletă de urină fără distensie vezicală;
– retenția incompletă de urină cu distensie vezicală;
– retenția completă de urină:
  – glob vezical dureros;
  – glob vezical flasc, nedureros, cu semne de insuficiență renală.

b. Infecții
– adenomită;
– cistită;
– orhiepididimită;
– pielonefrită.

c. Hematurie prin ruperea varicozităților epiteliului vezical adiacent adenomului sau infarcte deschise la suprafață; este nedureroasă; când este importantă, impune adenomectomia de urgență.

d. Litiaza vezicală:
– litiaza primară - calculii se formează în vezică, datorită stazei și infecției determinate de adenom;
– litiaza secundară - calculul a migrat din aparatul urinar superior și a crescut în dimensiuni în vezică datorită condițiilor favorizante (obstrucție, stază, infecție).

e. Diverticuli vezicali dobândiți.

f. Insuficiență renală.

g. Tumori vezicale (posibil apărute prin stagnarea urinii ce conține carcinogeni urinari).

9. Explorări paraclinice

a. Uzuale: pentru evidențierea infecției urinare, hematuriei, gradului de alterare a funcției renale.

Dozarea PSA (Prostatic Specific Antigen) este necesară pentru diagnosticul diferențial cu adenocarcinomul de prostată. Trebuie remarcat că PSA crește cu 0,3 ng/ml cu fiecare gram de țesut prostatic ! (un adenom de peste 100 g poate avea valori de 20-30 ng/ml fără să fie patologice, deși normalul este între 0-4 ng/ml).

b. Ecografia endorectală reprezintă explorarea de elecție în aprecierea completă și corectă a adenomului de prostată. Se pot individualiza mărimea, raporturile, structura, leziunile asociate (litiază, adenocarcinom, chiste etc.) ale prostatei adenomatoase.

Echografia endorectală poate înlocui urografia în protocolul de investigație a adenomului de prostată.

c. Probele urodinamice completează datele clinice, imagistice, endoscopice și de laborator ale adenomului de prostată și apreciază gradul în care adenomul de prostată modifică echilibrul vezico-sfincterian, contribuind la stabilirea prognosticului și a indicației terapeutice:
- debitmetrie (uroflowmetrie);
- cistomanometrie;
- profil uretral;
- electromiografie.

Uroflowmetria determină fluxul urinar maxim (Qmax) și mediu. Scăderea fluxului urinar sub 15 ml/secundă arată prezența unei obstrucții subvezicale.

Cistomanometria explorează complianța și contractilitatea vezicii.

Profilul uretral traduce prezența hipertrofiei prostatice sub forma unui platou, urmat de un peak corespunzând sfincterului striat.

Electromiografia înregistrează activitatea electrică a sfincterului uretral distal (striat) și a planșeului pelvin. Permite aprecierea sinergismului între sfincter și detrusorul vezical.

Explorările urodinamice sunt azi pe primul loc, alături de echografie, în evaluarea adenomului de prostată. Indicația terapeutică: tratament medical, electrorezecție endoscopică sau chirurgie deschisă - se bazează pe aceste explorări.

d. Explorările radiologice:

(1) Radiografia renovezicală simplă (RRS) poate evidenția umbra vezicală mărită în cazul retenției incomplete cu distensie vezicală sau retenție completă. Litiaza vezicală secundară obstrucției se evidențiază prin imagini radioopace sau semiradioopace proiectate pe aria vezicală. De asemenea, se pot observa multiple opacități calcare de mici dimensiuni proiectate pe axa prostatică în cazul litiazei prostatice veziculare.

(2) UIV evidențiază morfologia și funcția aparatului urinar superior și inferior.

Cistografia de secreție evidențiază prezența unei vezici urinare cu dimensiuni crescute, cu pereți vezicali îngroșați („vezica cu dublu contur"). Prezența trabeculațiilor la nivelul peretelui vezical (celule și coloane) determină un aspect neregulat al conturului vezical. Diverticulii vezicali datorați

herniérii mucoasei vezicale printre fibrele musculare ale detrusorului apar, ca zone opacifiate, situate în afara conturului vezical, dar suprapunându-se parțial și comunicând cu vezica. Pentru evidențierea mai bună a diverticulilor, este necesară cistografia de umplere, cu clișee în profil. Calculii radiotransparenți și tumorile vezicale asociate se evidențiază pe cistografie ca imagini lacunare unice sau multiple. Diagnosticul diferențial se bazează pe cistoscopie.

Hipertrofia prostatei determină înălțarea (aspect cistografic) planșeului vezical, care este convex spre superior. Ridicarea planșeului vezical determină și modificarea traiectului ureterelor pelvine „în cârlig de undiță“ sau „în J“. Această „amprentă prostatică“ se evidențiază pe primele clișee de umplere a vezicii; când umplerea este completă, bas-fond-ul vezical coboară și poate masca amprenta prostatei. În cazul hipertrofiei lobului median, aspectul va fi cel al unei lacune rotunjite mediane supracervicale, putând fi confundată cu tumoră vezicală, calcul radiotransparent, cheag sanguin sau balonetul cateterului Foley.

Pe cistograma de secreție (retrogradă) adenoamele mari pot da imagine de vezică semilunară sau inelară, evidențiind astfel, adenomul mare și substanța de contrast care îl înconjoară.

La nivelul aparatului urinar superior, adenomul poate determina stază bilaterală, tradusă urografic prin dilatația căilor excretorii situată deasupra obstacolului. Ureterul intramural poate apărea efilat, datorită hipertrofiei detrusorului. Distensia poate atinge calicele, care vor lua formă de bulă, iar mai apoi dilatația se va accentua, determinând și reducerea indicelui parenchimatos. Dilatația uretero-pielo-caliceală este întotdeauna bilaterală și simetrică în adenomul prostatei.

Clișeul vezico-uretral intramicțional va arăta o deschidere redusă a colului vezical în timpul micțiunii, constituind un martor al disectaziei secundare adenomului. Opacifierea uretrei prostatice se va face dificil, aceasta apărând subțire și efilată. Pe clișeul de profil se observă alungirea și turtirea uretrei prostatice „în lamă de iatagan“ prin compresia laterală a lobilor prostatici. În cazul prostatitei asociate se poate observa uneori, opacifierea retrogradă a glandelor prostatice. Clișeul vezico-uretral micțional poate evidenția și stricturi ale uretrei, tumori uretrale, calculi uretrali inclavați, prezența refluxului vezico-ureteral.

Clișeul urografic postmicțional permite aprecierea reziduului vezical după micțiune.

(3) Uretrocistografia retrogradă obiectivează scleroza colului vezical, stenoza uretrală (nu este necesară decât în situația asocierii cu o strictură uretrală).

e. Tomografia computerizată aduce puține date suplimentare în cazul adenomului de prostată.

f. Scintigrafia renală cu nefrogramă izotopică are indicații limitate; oferă informații asupra funcției renale.

g. Uretrocistoscopia nu mai este obligatorie în arsenalul investigativ al adenomului de prostată. Poate fi luată în discuție în condițiile suspiciunii unei tumori vezicale.

10. Principii de tratament în adenomul de prostată

a. Opțiuni chirurgicale în funcție de:

(1) Mărimea adenomului - nu reprezintă un indicator esențial al determinării simptomatologiei. Există adenoame mari, de peste 60-100 grame, care nu dau decât simptome ușoare (1-2 micțiuni nocturne, moderate tulburări de jet urinar etc.), în timp ce altele, numai de 15-30 grame pot fi extrem de dizectaziante (cu peste 10 micțiuni nocturne, disurie marcată etc.). Pentru adenoamele mari (peste 50-70 grame) se indică o terapie chirurgicală deschisă (adenomectomie transvezicală sau retropubiană), în timp ce pentru cele mai mici (sub 50 grame) se indică o terapie fie endourologică (rezecția transuretrală), fie medicală.

(2) Localizarea adenomului de prostată este un element esențial. El poate fi situat:

- în lobul median (la nivelul colului vezical). Paradoxal, este adenomul de prostată cu „tușeu rectal normal“, fiind de dimensiuni mici de cele mai multe ori, dar prin situarea sa particulară este cel mai disectaziant. Rezecția transuretrală reprezintă alternativa cea mai des utilizată.
- în lobii laterali. Este adenomul de prostată clasic care se palpează și apreciază la tușeu rectal.
- atât în lobul median, cât și în lobii laterali, realizând adenomul trilobat sau multilobat.

Simptomatologia clinică și mărimea adenomului pot orienta către una dintre alternativele:

– adenomectomie deschisă (chirurgie „à ciel ouvert“);

– electrorezecția endoscopică (Transurethral Resection of the Prostate = TUR-P). Rezectoscopul introdus de McCarthy în 1930 a oferit posibilitatea viziunii directe a rezecției. TUR-P rămâne tratamentul „gold standard“ în adenomul de prostată. S-au introdus noi modalități tehnice de efectuare a TUR-P:

– rezecția cu flux continuu „low pressure“;
– vizualizarea cu sistem video;
– utilizarea vasoconstrictorilor locali pentru a reduce, pierderile sanguine (de exemplu, orni-

pressine - derivat sintetic al vasopresinei, cu un efect puternic local vasoconstrictor și slab diuretic);
– minimalizarea TUR-P („soft“ TUR-P);
– chirurgie sub anestezie locală.

Ecografia prostatică (pe cale abdominală, dar mai ales pe cale endorectală) a devenit explorarea paraclinică de cea mai mare importanță în aprecierea arhitecturii, mărimii, formei, volumului, prostatei. Transductorul endorectal poate „prelungi“ tactul chirurgului dincolo de capsula prostatei, putând evidenția și zone hipoecogene (cel mai frecvent neoplazice) sau litiazice (uneori asociate).

(3) Componenta histologică a adenomului prostatic reprezintă modern elementul de bază în alegerea alternativei tratamentului medical. În această situație este necesară evaluarea anatomopatologică a adenomului. Este evident că puncția endorectală prostatică cu acul Trucut-Travenol este necesară. Această investigație nu a intrat încă în uzanța urologică decât atunci când, adenomul de prostată se asociază cu zone dure, care sugerează clinic adenocarcinomul de prostată.

Histopatologic, în funcție de predominanța unei componente prostatice: glandulară, fibră musculară netedă și țesut conjunctiv, se poate stabili terapia ideală.

(4) Asocierea clinică cu:
• zone dure (neoplazie ?), evidențiate la tușeul rectal, impune biopsie prostatică multiplă ecoghidată din zonele suspecte. Este necesară dozarea sanguină a antigenului prostatic specific (PSA), ale cărui valori peste 10 ng/ml orientează diagnosticul către adenocarcinomul de prostată.

• adenomita (infecția adenomului) impune un tratament anti-inflamator (indometacin 3 supozitoare/zi), asociat cu un chimioterapic cu acțiune în pH-ul acid prostatic (nitrofurantoin 3 tb/zi sau biseptol 4 tb/zi), timp de 10-14 zile. După remiterea fenomenelor locale asociate, inflamatorii, se poate indica terapie medicală sau chirurgicală.

• insuficiență renală: obstrucția uretrală și a colului vezical, retenția urinară, ureterohidronefroza, infecția urinară asociată, pielonefrita duc inexorabil la distrugerea parenchimului renal. Montarea unei sonde uretrovezicale sau chiar a unui uristil hipogastric de derivație pentru o perioadă variabilă de timp (de la o săptămână până la 3 luni) poate reechilibra valorile catabolismului azotat. Atunci când valorile rămân mari și după derivație urinară joasă înseamnă, de cele mai multe ori, că resursa funcțională renală a fost compromisă, iar terapia de deblocare este iluzorie. Nu trebuie să omitem însă posibilitatea obstrucției ureterale date de adenom, în care simpla drenare a urinii de stază din vezica urinară nu are, logic, nici un beneficiu. Adenomectomia sub sandwich de dializă reprezintă azi o alternativă care se poate aplica bolnavilor cu valori mari ale retenției azotate.

(5) Episoadele repetate de retenție completă de urină, cu sondaje uretrovezicale repetate, necesită tratament urologic. Fie adenomectomia chirurgicală deschisă, fie electrorezecția transuretrală (în funcție de mărimea adenomului) sunt gesturi terapeutice care nu trebuie tergiversate.

(6) Testele urodinamice pot stabili indicația de ablație a adenomului indiferent de mărimea acestuia sau de expresia radiologică a repercusiunilor asupra aparatului urinar.

(7) Investigația radiologică: repercusiunea obstacolului periuretral și/sau subcervical asupra aparatului urinar poate interesa:

• **aparatul urinar inferior**: amprenta prostatică pe cistografia urografică, reziduul vezical, diverticulii vezicali, litiaza vezicală, tumora vezicală (uneori asociată). Tratamentul leziunilor asociate se efectuează concomitent cu cel al adenomului de prostată: rezecția diverticulului (când orificiul de comunicare este strâmt), cistolitotomie sau cistolitolapaxie, rezecția tumorii vezicale. Importanța amprentei prostatice și aprecierea reziduului vezical sunt elementele cele mai comune de apreciere a indicației operatorii deschise sau endoscopice.

• **aparatul urinar superior**: ureterohidronefroză, pielonefrită cronică. Uneori, derivația urinară înaltă de tipul nefrostomiei percutane ecoghidate poate salva bolnavul aflat în insuficiență renală de tip obstructiv, neglijată, în care urografia nu oferă elemente semnificative.

(8) Vârsta bolnavului reprezintă un element important în alegerea terapiei optime. Repercusiunile adenomectomiei deschise asupra actului sexual nu sunt deloc de neglijat. Opțiunea bolnavului este importantă. Prezența unui adenom mare, cu implicații importante urodinamice, ecografice și/sau radiologice asupra aparatului urinar este relativ rară la bolnavul sub 55 de ani.

La bolnavul peste 85 de ani, cu multiple tare organice, o intervenție chirurgicală deschisă este foarte agresivă, cu risc ce depășește de cele mai multe ori beneficiile adenomectomiei. Alternativa sondei permanente era până nu demult clasica rezolvare. Metodele paleative, minim agresive, cum ar fi stentul cervicoprostatic, reprezintă azi alternative fericite.

b. Tratament medical administrat în funcție de:
• tonusul prostatic și al colului vezical (blocanți selectivi α-1);
• volumul prostatic (inhibitori de 5-α-reductază);
• „prostate overgrowth“.

Plecând de la aceste evidențe anatomopatolo-

gice, tratamentul medical poate apela la una dintre substanțele care pot acționa asupra:

(1) componentei glandulare (prin mecanisme hormonale).

• preparate hormonale (inhibă androgenii sau realizează ablația lor totală; au acțiune asupra metabolismului androgenic celular; acționează asupra estrogenilor). Folosirea unor substanțe sau preparate hormonale cum ar fi de exemplu: agoniști de LH-RH, antiandrogeni steroidieni (cyproteron acetat=Androcur, nilutamida =Anandron, gestoneron caproat=Depostat, eulexina = Flutamida); progestogeni (dihidroxiprogesteron acetat = ES) nu a oferit rezultate semnificative. În general, aceste grupe de substanțe sunt specifice tratamentului adenocarcinomului de prostată.

• inhibitori de 5-alfa-reductază (acțiune antiandrogenică). Finasterida (5 mg pe zi) este bine tolerată, scade semnificativ testele urodinamice, scade volumul prostatic, scade scorurile simptomelor, reduce PSA, împiedică „recreșterea" adenomului de prostată post TUR-P; se poate administra „profilactic" la bolnavii peste 50 de ani.

Trebuie să subliniem că numai faza de prostatism a adenomului, fără complicații asociate, reprezintă indicația unui tratament medical în adenomul de prostată.

• poliene (antibiotic semisintetic utilizat inițial ca antifungic). Ipertrofanul (Mepatricinul) este un hipocolesterolemiant ce scade concentrația estrogenică la nivelul țesutului prostatic; rezultate bune.

• substanțe care intervin în metabolismul testosteronului și estrogenilor intraprostatici: fitosterolii (Tadenan și Permixon); rezultate similare celor oferite de Ipertrofan.

(2) componentei musculare netede - care determină componenta funcțională a simptomatologiei prostatice din adenomul de prostată prin tensiunea exercitată de fibrele musculare asupra uretrei, prostatei și capsulei prostatice. În cazul predominanței componentei musculare a adenomului de prostată se pot utiliza substanțe alfa-blocante. Alfa1-adrenoreceptorii joacă un rol important în disfuncțiile de contractilitate a componentei musculare netede din hipertrofia prostatei, crescând numărul lor în prostata adenomatoasă. Se descriu mai multe subclase de alfa1-adrenoreceptori: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$. Subclasele $\alpha 1H$, $\alpha 1L$ și $\alpha 1N$ sunt în curs de evaluare. Selectivitatea în special pentru fracțiunea $\alpha 1C$ se pare că este cea mai benefică. Practica urologică a impus a serie de medicamente cum ar fi: alfuzosinul (Xatralul), boxazosinul, indoraminul, ketanserinul, clorhidratul de moxisilit (Uroalfa), fenoxibenzamina (Prazosinul). Rezultatele sunt comparabile cu celelalte grupe de substanțe descrise anterior.

c. Posibilitățile tehnice

Se pot exemplifica câteva alternative:

- simpla montare de sondă uretrovezicală (la bolnavi gravi, tarați, vârstnici);
- incizia transuretrală prostatică (Transurethral Incision of the Prostate = TUIP) pentru cazurile cu scleroză de col și adenom de prostată mic, disectaziant;
- montarea de stenturi uretrale prostatice (Intraprostatic stent, Endoprosthesis de tipul Prostakath, Wallstent, Titanium sau ASI) pentru cazurile multitarate, bolnavi vârstnici;
- dilatația colului vezical cu un balon special (Balloon Dilatation Catheters = BDC) cu rezultate încă incerte;
- termoterapie (hypertermia: Transrectal Deep Hypertermia = TDH, Transurethral Microwave Termotherapy = TUMT) în curs de evaluare;
- ablația cu LASER (Laser ablation: Visual Laser Assisted Prostatectomy = VLAP, Transurethral Ultrasound-Guided Laser Induced Prostatectomy = TULIP, automatic laser resection - computerized resectoscope și Interstitial Laser Coagulation = ILC) în curs de evaluare;
- utilizarea High Energy Shock Waves = HESW (tehnică nouă în curs de evaluare);
- Focusing Extracorporeal Piezoelectric Pyrotherapy = FEPP (tehnică nouă în curs de evaluare);
- Transrectal Focused Ultrasound Ablation = TFUA în curs de evaluare;
- Transurethral Needle Ablation = TUNA în curs de evaluare;
- High-Intensity Focused Ultrasound = HIFU în curs de evaluare.

B. ADENOCARCINOMUL DE PROSTATĂ (ADKP)

Cancerul de prostată este cel mai frecvent dintre cancerele aparatului urogenital masculin.

1. Definiție

Adenocarcinomul de prostată reprezintă o tumoră malignă epitelială, localizată la nivelul epiteliului acinilor glandulari prostatici, cu dezvoltare în general în glanda periferică (prostată caudală) și mai rar în cea centrală (cranială).

2. Suspiciunea clinică de cancer prostatic apare în urma tușeului rectal, care evidențiază prezența unei zone dure sau a unei zone moi înconjurate de un crater dur la nivelul unuia din lobi în stadiile precoce. Tulburările micționale apar tardiv,

datorită localizării periferice a cancerului !

3. Etiologie

Studiile epidemiologice arată că o mulțime de factori intervin în geneza și dezvoltarea ADKP:

• **Factorii genetici** - incidența crescută a cancerului prostatic în unele familii indică o posibilă predispoziție genetică. Cancerul prostatic este mai frecvent la rasa neagră și mai rar la cea galbenă.

• **Factorii fizici** (căldura, frigul, radiațiile) - ar putea avea un rol în dezvoltarea neoplasmului, dar acest lucru este dificil de afirmat.

• **Factorii chimici** - pot avea acțiune carcinogenă sau cocarcinogenă (împreună cu alți factori) pentru dezvoltarea tumorii. Expunerea la cadmiu poate determina creșterea incidenței cancerului prostatic prin înlocuirea zincului cu rol în metabolismul steroidian și funcția celulelor prostatice glandulare. Persoanele care lucrează în industria textilă, a pielii, a îngrășămintelor chimice prezintă risc crescut.

• **Factorii alimentari** - pot interveni în dezvoltarea cancerului de prostată. Studiile epidemiologice au arătat diferențe semnificative între ratele mortalității din țările asiatice și cele din țările vestice și SUA. Incidența scăzută din țările Asiei este explicată prin regimul alimentar bogat în vegetale crude care conțin vitamine, în special A și C, cu efect protector. Se consideră că aportul alimentar bogat în lipide alterează metabolismele colesterolic și steroidic, iar prepararea mâncării poate genera substanțe carcinogene ca nitrozaminele.

• **Factorii hormonali** - intervin în dezvoltarea adenocarcinomului prostatei, dar mecanismul de acțiune și factorii endocrini constituie încă o necunoscută. Dezechilibrele hormonale pot fi efective de la pubertate; excesul de hormoni androgeni poate fi un factor co-carcinogen.

• **Virusurile** - pot fi implicate în geneza cancerului prostatic, examenul electronomicroscopic al țesutului carcinomatos prostatic punând în evidență particule virale.

4. Clasificarea histopatologică

Aproape în totalitate, cancerele prostatice sunt **adenocarcinoame**; doar 3% sunt de **natură sarcomatoasă** - cancere seminoame (metastaze). Adenocarcinomul prostatei trebuie diferențiat de invadarea prostatei de către un cancer prostatic vezical sau uretral.

a. Neoplazia prostatică intraepitelială (PIN), termen folosit pentru modificările arhitecturale și etiologice premaligne, definește proliferarea și anaplazia celulelor ce căptușesc acinii și ductele prostatice.

b. În funcție de **structura celulară**, tumorile prostatice se împart în mai multe tipuri histopatologice:

(1) Adenocarcinoame: cu acini mari, cu acini mici, cribriforme, trabeculare;

(2) Carcinoame cu celule tranziționale;

(3) Carcinoame epidermoide;

(4) Carcinoame mucoide;

(5) Carcinoame nediferențiate.

Aceeași tumoră prostatică poate conține mai multe tipuri histopatologice.

c. Gradingul tumoral este reliefat în cadrul evaluării TNM. **Scorul Gleason** este azi utilizat pe scară largă.

d. Cancerul prostatic evoluează prin extensie locală directă, invazie limfatică și venoasă.

(1) Extensia locală în dezvoltare centrifugă determină infiltrarea progresivă a zonelor vecine: veziculele seminale, colul vezical, trigonul vezical și orificiile uretrale, fundul de sac Douglas, țesutul gros periprostatic, rect, uretră, perineu.

(2) Extensia regională și extraregională limfatică determină afectarea progresivă și succesivă ascendentă a ganglionilor obturatori, hipogastrici, iliaci externi, iliaci comuni, periaortocavi, supraclaviculari.

(3) Prin deschiderea șunturilor limfo-venoase, celulele anaplazice trec în circulația sanguină. Anastomozele venoase la nivelul plexului venos prevertebral Batson permit diseminarea osoasă, cu metastaze la nivelul corpilor vertebrali și al oaselor bazinului. Pot apărea și metastaze costale sau la nivelul cutiei craniene. Metastazele viscerale sunt mai frecvente în plămân, ficat și creier.

5. Manifestări clinice ale adenocarcinomului prostatic

Adenocarcinomul de prostată determină 2 tipuri de manifestări:

a. Manifestări generale datorate bolii neoplazice:

– astenie, adinamie, scădere ponderală, inapetență;
– sindrom consumptiv, insomnie, iritabilitate;
– durere vertebrală, crize de lombosciatică (metastaze osoase);
– icter obstructiv (metastaze hepatice);
– cefalee, tulburări neurologice și de echilibru, migrene (metastaze cerebrale);
– semne clinice de insuficiență renală (în obstrucția căii urinare superioare).

b. Manifestări locale, de cauză mecanică:

– apar cel mai frecvent tardiv (datorită localizării periferice tumorale)
– tulburările de micțiune (durere micțională și

Scorul Gleason utilizat în adenocarciomul prostatic

Grad Gleason	Delimitarea tumorii	Caracteristica histologică a glandei (AP)	Dimensiunea glandei	Distribuția glandelor	Invazie stromală
1.	tumoră bine delimitată	unică delimitată de celelalte, rotundă	medie	frecvente, apropiate unele de altele	minimă cu tendință la expansiune
2.	mai puțin net delimitată	unică, separată de celelalte, relativ rotundă, dar variabilă ca formă	medie	glande depărtate una de cealaltă, la o distanță medie egală cu diametrul unei glande	ușoară, extindere la planuri stromale
3.	margini vag definite	unică, separată de celelalte, mai neregulată	mică, medie sau mare	glande depărtate una de cealaltă, la o distanță mai mare decât diametrul unei glande, rar câte 2-3 glande apropiate	moderată în planuri stromale mai largi
3.	margini vag definite	mase stromale de epiteliu papilar sau cribriform	medie sau mare	mase rotunde cu margini ascuțite sau netede	mase expansive
4.	margini zdrențuite, infiltrative	mase glandulare frizate, aspect hipernefroid	mică	mase frizate	marcată, planuri stromale largi
5.	margini zdrențuite, infiltrative	glande aproape absente, rare glande, foarte mici sau celule „inel cu pecete"	mică	mase frizate anaplazice	severă, printre fibre stromale sau distructivă
5.	margini slab definite	puține lumene mici în mase rotunde de epiteliu solid, necroză centrală	mică	mase rotunde și cordoane cu margini ascuțite sau netede	mase expansive

Scorul Gleason se bazează pe evaluarea histopatologică a țesutului tumoral prostatic
Se calculează prin adunarea primelor 2 caracteristici histopatologice glandulare în ordinea frecvenței de apariție pe secțiunea de țesut tumoral
Grad Gleason (de la 1 la 5) = caracteristica principală.
Scor Gleason (de la 1 la 10) = suma celor două caracteristici: primară și secundară.
Scorul Gleason se corelează cu stadiul clinic, invazia ganglionilor limfatici regionali, extinderea locală a tumorii, nivelul PSA.

perineală, polakiurie, disurie) au evoluție lentă, continuă și progresivă, spre deosebire de adenom, care evoluează capricios și imprevizibil. Frecvent, tulburările de micțiune se însoțesc de hematurie.

6. Evoluția progresivă și continuă determină retenție de urină cu infecție urinară asociată.

7. Diagnosticul clinic de probabilitate în ADKP se bazează pe tușeul rectal deoarece, glanda prostatică este ușor accesibilă palpării, iar cancerele se dezvoltă în prostata periferică și subcapsular.

În cazul carcinomului in situ sau al focarelor neoplazice microscopice unice sau multiple (stadiul A-Jewett sau T0), tușeul rectal nu depistează modificări la nivelul prostatei.

Frecvent, diagnosticul de cancer de prostată se pune prin depistarea unui nodul de dimensiuni variabile, de consistență dură, situat la periferie și spre porțiunea caudală a prostatei, înconjurat de țesut prostatic normal, elastic sau ferm adenomatos, situat la nivelul unui lob sau al ambilor lobi prostatici. Nodulii duri pot fi unici sau multipli; în cazul în care nu depășesc capsula prostatică, se caracterizează în stadiul B-Jewett sau T2.

Uneori, tușeul rectal evidențiază o prostată mărită de volum, cu șanț median șters și consistență dură, lemnoasă, cu suprafață neregulată. În cazul depășirii capsulei prostatice, tumora prezintă margini șterse care se pierd spre pereții pelvisului sau prelungiri latero-craniale ce pot determina

prinderea veziculelor seminale (stadiul C1 - Jewett și T3).

În cazul prinderii veziculelor seminale de către tumora prostatică, acestea devin palpabile, iar blocul tumoral prostato-vezicular determină leziunea clasică, în „cap de taur".

Carcinomatoza prostato-pelvină se obiectivează la tușeul rectal ca o tumoră voluminoasă de consistență dură prostato-pelvină, fixată uni sau bilateral la pereții pelvisului, neregulată, care îngustează rectul sau chiar îl invadează. Blocul tumoral poate fi dureros prin prinderea tumorală a filetelor nervoase.

În formele geodice ale cancerului de prostată, la tușeul rectal se observă una sau mai multe zone moi, depresibile, înconjurate de țesut normal sau adenomatos, pretând la confuzii cu abcesul prostatic.

În cazul invaziei veziculelor seminale poate apărea durerea la ejaculare, iar în cazul prinderii rectului apar stenoze și sindrom subocluziv.

8. Forme clinice

În raport cu simptomul sau semnul dominant, ADKP poate fi împărțit didactic în mai multe forme clinice:

- forma asimptomatică (subclinică);
- forma disurică;
- forma piurică;
- forma hematurică;
- forma cu insuficiență renală;
- forma anemică;
- forma consumptivă;
- forma dureroasă;
- forma subocluzivă;
- forme metastatice:
  - cu fracturi osoase spontane.
- forme respiratorii;
- forme circulatorii;
- forme icterice;
- forme neurologice.

9. Diagnostic paraclinic

a. Diagnosticul de laborator include:

(1) Examene de laborator uzuale

(2) Explorări imagistice:
- ecografia prostatică, renală, hepatică;
- radiografia renovezicală simplă;
- urografia intravenoasă;
- radiografia pulmonară;
- limfografia;
- scintigrafia osoasă;
- tomografia computerizată;
- rezonanța magnetică.

(3) Determinarea markerilor tumorali

(4) Puncția biopsie prostatică.

• **Ecografia endorectală** cu transductor rectal este foarte importantă în diagnosticul cancerului intracapsular, în aprecierea dimensiunilor tumorii extracapsulare și monitorizarea răspunsului tumoral la terapia hormonală. Este metoda imagistică de elecție în evaluarea cancerului de prostată, fiind introdusă ca metodă de screening în depistarea acestui tip de cancer. În cazul suspiciunii ecografice de cancer prostatic (zonă hipoecogenă intraprostatică), diagnosticul va fi confirmat prin puncție biopsie ghidată ultrasonic. Ecografia arată și răsunetul tumoral pe aparatul urinar superior, precum și eventualele metastaze hepatice.

• **Radiografia renovezicală simplă** poate arăta metastaze osoase osteolitice sau osteocondensante vertebrale sau ale oaselor bazinului, calcificări prostatice și eventual litiază vezicală secundară obstrucției tumorale.

• **Urografia intravenoasă** evidențiază eventuala stază în aparatul urinar superior, cu ureterohidronefroză bilaterală sau unilaterală în cazul prinderii unui orificiu ureteral.

• **Radiografia pulmonară** evidențiază prezența metastazelor pulmonare sau osoase costale.

• **Limfografia și limfoscintigrafia** sunt mai puțin utilizate pentru diagnosticul invaziei neoplazice a lanțurilor limfatice (rezultate fals negative în 50% dintre cazuri !).

• **Scintigrafia osoasă** evidențiază prezența metastazelor cu cel puțin 6 luni înainte ca acestea să determine modificări radiografice. Metastazele osoase pot fi:
- osteoblastice (80% din cazuri); determină creșterea valorilor fosfatazelor alcaline;
- osteoclastice (5% din cazuri); determină creșterea fosfatazelor acide;
- mixte (15% - osteoblastice și osteoclastice; cresc valorile ambelor fosfataze).

• **Tomografia computerizată** și **rezonanța magnetică nucleară** sunt utilizate pentru evidențierea extensiei locale, invaziei ganglionare și a eventualelor metastaze viscerale.

b. Determinarea **markerilor tumorali** este importantă în diagnosticul de probabilitate, precum și în urmărirea tratamentului hormonal. Principalii markeri serici tumorali sunt:

(1) Antigenul specific prostatic (PSA)

Este o glicoprotein-serin-protează secretată numai de către celulele epiteliale prostatice, fiind specifică țesutului prostatic. Din nefericire, PSA nu este specific cancerului prostatic, niveluri crescute

întâlnindu-se și în adenomul de prostată, prostatite acute bacteriene, după puncție biopsie prostatică și tușeu rectal, după cistoscopie etc.

Valorile antigenului prostatic specific (PSA) sunt:

- 0-4 ng/ml (normale);
- 4-10 ng/ml (suspiciune de cancer prostatic);
- peste 10 ng/ml (cancer prostatic cu mare probabilitate).

Determinarea PSA este utilă pentru a evalua răspunsul tumorii la tratament. La 6 luni după prostatectomia radicală, nivelul PSA scade la 0 dacă întreaga tumoră a fost îndepărtată. Nivelurile crescute ale PSA scad încet după radioterapia primară, dar nu ajung niciodată la 0. Creșterea nivelurilor PSA în cursul tratamentului arată ineficiența acestuia și progresia bolii.

(2) Fosfatazele acide prostatice sunt glicoproteine secretate de celulele epiteliale prostatice, dar și de alte țesuturi. Adenomul de prostată, infarctul de prostată, prostatitele acute determină creșterea valorilor.

Fosfataza prostatică împreună cu PSA sunt utilizate în diagnosticul cancerului prostatei, monitorizarea răspunsului la tratament și depistarea eventualelor recurențe.

(3) Fosfataza alcalină are valori crescute în cazul creșterii activității osoase ce înconjoară leziunile metastatice din cancerul de prostată. Enzima nu este specifică metastazelor din cancerul de prostată și poate fi crescută în boala Paget, boli hepatice etc.

(4) Lacticdehidrogenaza (LDH) nu prezintă importanță deosebită, nefiind specifică, deși s-a afirmat că izoenzimele 4 și 5 sunt crescute în cancerul de prostată.

(5) Aldolaza poate fi crescută la bolnavii cu cancer prostatic; nu are valoare diagnostică.

10. Diagnostic de certitudine

În cazul diagnosticului de probabilitate de ADKP, acesta trebuie confirmat prin biopsie.

11. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al cancerului de prostată se face cu:

a. Adenom de prostată - prostata mărită de volum, fermă, delimitabilă, omogenă, mobilă, cu șanț median șters.

b. Prostatită cronică nodulară - prezintă nodul proeminent la suprafața glandei; diagnosticul se bazează pe puncție - biopsie transrectală.

c. Prostatita granulomatoasă - determină un aspect nodular dur; examenul histopatologic stabilește diagnosticul.

d. Tuberculoza prostatică - este însoțită de afectarea epididimului, canalului deferent, vezicii urinare etc.

e. Litiaza prostatică - determină la palpare semnul „sacului cu nuci", iar radiografia de bazin arată imagini de calculi.

f. Abcesul prostatic - poate preta la confuzii cu cancerul de prostată forma geodică, dar este însoțit de fenomene inflamatorii caracteristice.

12. Clasificarea TNM

13. Evoluție și prognostic

Cancerul prostatic evoluează mai lent comparativ cu alte neoplasme și diseminează după o evoluție lungă locală. Cancerele anaplazice sau slab diferențiate au tendință mare la diseminare.

Prognosticul este dictat în majoritatea cazurilor nu de neoplasm, ci de complicațiile acestuia. Tratamentul corect condus, bazat pe rezultatul examenului histopatologic, poate determina creșterea apreciabilă a duratei de supraviețuire.

Elementele de prognostic nefavorabil: extensia masivă a tumorii prostatice, markerii enzimatici mult crescuți și care nu scad sub tratament, hormonorezistența tumorii.

14.Tratamentul multimodal al cancerului de prostată

a. Tratamentul ADK-P în funcție de stadiu - este adaptat fiecărui bolnav și poate consta în:
- terapie medicamentoasă (hormoni, citostatice etc.);
- cură chirurgicală;
- radioterapie.

15. Algoritmul tratamentului ADK-P (Treatment Decision Tree-TDT)

Bolnavul diagnosticat histologic cu ADK-P, venit pentru prima dată pentru evaluare și conduită terapeutică, poate fi randomizat după analiza histologică a ganglionilor după următorul protocol:

a. Tratament chirurgical:

(1) limfodisecția negativă impune PR:
- margini negative:
  - progresie locală:
    - hormonoterapie;
    - iradiere;
    - intervenții mecanice (TURP, TUIP, Stent);
    - supraveghere; se poate adăuga terapie adițională.
  - fără progresie locală:

– supraveghere:
– sfârșitul studiului;
– deces prin alte cauze decât ADK-P.
• margini pozitive:
– supraveghere;
– radioterapie;
– hormonoterapie.

(2) limfodisecția pozitivă impune:
• supraveghere;
• radioterapie;
• hormonoterapie.

b. Supraveghere

(1) fără semne locale de progresie tumorală:
• supraveghere.

(2) apar semne de progresie tumorală locală:
• alfa-blocanți;
• mechanical interventions (TURP, TUIP, Stent).
– fără progresie locală:
• supraveghere.
– cu progresie regională:
• mechanical interventions (TURP, TUIP, Stent);
• radioterapie;
• hormonoterapie.
– fără progresie tumorală - supraveghere;
– progresie metastatică:
– radioterapie;
– hormonoterapie.
– fără progresie tumorală:
– supraveghere:
– sfârșitul studiului;
– deces prin altă cauză.
– cu progresie tumorală:
– chemoterapie;
– radioterapie de salvare.
– deces ADK-P;
– altă cauză de deces;
– sfârșit studiu.

16. Descrierea tipurilor de tratament

a. Tratamentul endocrin poate apela la:

(1) Deprivare androgenică. Poate fi reprezentată de:

(a) Estrogenoterapie. Preparatele estrogenice realizează blocarea secreției de LH (luteinising hormone) și de FSH (folicle stimulating hormone), scăzând astfel secreția de testosteron de la nivelul celulelor Leydig (până la nivele asemănătoare castrării chirurgicale). Au un efect direct asupra celulelor neoplazice prostatice, precum și inducerea unei hipersecreții de prolactină care explică apariția ginecomastiei. Absența orhiectomiei reduce mult eficiența estrogenoterapiei. Cele mai utilizate droguri sunt următoarele:

– dietilstilbestrolul (DES) 1-5 mg/zi;
– etinilestradiol 0,05-0,15 mg/zi;
– clorotrianisen (TACE sau Clanisen), 24 mg/zi;
– sintofolin 5 mg/zi;
– honvan (fosfestrol), i.v., 200-500 mg/zi;
– estradurin 80-200 mg/zi;
– DES difosfat-stilfostrol 360 mg/zi;
– poliestradiol fosfat 50 mg i.m., la interval de 4 săptămâni;
– estracyt (estrogen + iperită) 10-100 mg/zi.

Efectele negative ale acestui tip de tratament sunt reprezentate de:
– toxicitate cardio-vasculară (edeme, infarct miocardic, HTA, accidente cerebrovasculare, tromboembolism);
– ginecomastie;
– afectare a răspunsului imun;
– toxicitate hepatică.

(b) Orhiectomie bilaterală (a reprezentat terapia endocrină standard).

(c) Antiandrogeni. Blochează receptorii steroizi citoplasmatici ai celulelor neoplazice prostatice. Preparatele mai frecvent utilizate sunt reprezentate de:

– ciproteron acetat - CPA (Androcur), derivat steroid care se poate administra de la 50 mg de 2 ori/zi până la 100 mg de 3 ori/zi. Induce hiperprolactinemie (deci ginecomastie);
– ketoconazol (agent antimicotic), 200 mg de 2 ori/zi (doze care pot ajunge la 600-900 mg/zi, în 3 prize);
– liarozol (derivat imidazolic) care, ca și ketoconazolul, își exercită acțiunea prin proprietatea sa „retinoid-like" de a matura celulele nediferențiate;
– flutamida sau eulexin (750 mg/zi, comprimate de 125 mg) și anandronul (derivați nesteroizi). Pot induce ginecomastie în 25% din cazuri;
– casodex (50 mg/zi);
– nilutamida (300 mg/zi, 2 tablete a 50 mg la 8 ore); antiandrogen nesteroidian pur;
– inhibitori de 5-α-reductază - finasterida (se poate administra în combinație cu analogii LH-RH sau cu antiandrogeni). Doza este de 10 mg/zi, 12 luni.

(d) Gestagene (progestative). Mecanisme de acțiune:
– intră în competiție cu testosteronul ca substrat al acțiunii 5-α-reductazei (deci nu se mai produce hormon activ 5-alfa-DHT);
– determină direct inhibiția sintezei testosteronului (afectarea dehidrogenazei și izomerazei);
– determină direct supresia LH și FSH.

Cele mai utilizate sunt:
– megestrol acetat, 160 mg/zi;

– medroxiprogesteron acetat MPA, 300-500 mg/zi;

– chlormanidone acetat sau megestronul, în evaluare.

(e) Tratament medical ablativ (înlocuiește adrenalectomia, realizând așa-numita „suprarenalectomie medicală", prin blocarea sintezei testosteronului corticosuprarenalian). Se utilizează ca tratament adjuvant orhiectomiei. Blochează desmolaza, deci sinteza testosteronului. Se utilizează:

– aminoglutetimida, 1 g/zi în 4 prize, împreună cu hidrocortizon;

– spironolactonă, 10-50 mg în 4 prize (tratament de atac) apoi 10-25 mg în 1-4 prize/zi.

Noțiunea de „castrare chimică" reprezintă asocierea a 3 tipuri de droguri în tratamentul ADKP:

– antiandrogen (de exemplu flutamidă);
– analog LH-RH (de exemplu buserelină);
– aminoglutetimidă.

(2) Antiprolactinele - scad nivelul prolactinei serice, acționând indirect asupra creșterii volumului prostatei în ADKP (efect sinergic cu androgenii). Se administrează asociat preparatelor estrogenice și antiandrogenice care cresc nivelul prolactinei.

– bromocriptina, 10-20 mg/zi;
– lysuride, aceeași doză.

(3) Antiestrogenii - utilizați în cazul bolnavilor deveniți androgen rezistenți. Exemplu- tamoxifenul (citrat), 20-40 mg/zi, în 2 prize. Rezultatele nu sunt satisfăcătoare.

(4) Analogi de LH-RH (Luteinising Hormone - Releasing Hormone) - substanțe care au afinitate pentru receptorii membranari (la nivelul glandei hipofize și al hipotalamusului). După o perioadă inițială tranzitorie (3-5 zile) - în care testosteronul crește foarte mult - după 21-28 de zile se ajunge la nivele foarte scăzute (asemănătoare celor obținute după castrare). Sunt cele mai nou apărute droguri folosite în tratamentul ADKP. Există 3 categorii de analogi:

– agoniștii - activitatea lor celulară este comparabilă cu cea dată de hormonul natural prin legătura antigenică cu receptorul de membrană;

– superagoniștii - acțiunea acestora determină o sinteză proteică celulară superioară celei induse de hormonul natural (de exemplu buserelina);

– antagoniștii - sunt substanțe care, deși se cuplează selectiv pe receptorii specifici hormonali, nu au nici un efect celular (nu determină sinteză proteică).

Sunt azi utilizați pe scară largă datorită eficacității, a puținelor efecte negative (uneori pierderea libidoului sau scăderea potenței).

Blocada androgenică completă - totală - Total Androgen Blockade (TAB) sau Maximal Androgen Deprivation (MAD) este reprezentată de asocierea dintre un analog LH-RH și un antiandrogen (goserelin acetat + flutamidă sau leuprolide + flutamidă). Este unul dintre protocoalele moderne testate în practică. Are dezavantajul unui preț ridicat.

Ca exemple de agoniști LH-RH se pot cita:

– buserelina, 500 µg de 3 ori/zi (subcutan) în prima săptămână, apoi 200 µg de 3 ori/zi (spray nazal). Există și preparate depôt care necesită 1 injecție subcutană (6,6 mg) la 2 luni;

– zoladex (goserelin acetat), 3,6 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni;

– octreotide (SMS 201-995 sandostatin), 400 µg/zi, subcutan (se poate ajunge la o doză maximă de 1000 µg/zi);

– leuprolide, 7,5 mg (i.m., la 4 săptămâni);

– decapeptid 3,5 și enanton (utilizate experimental).

(5) Antagoniști ai factorilor de creștere. Suraminul (polysulphonated naphtylurea) este drogul care este aplicat în ultimul timp în tratamentul cancerului metastatic refractar. Nu se cunoaște mecanismul de acțiune, iar dozele sunt încă în fazele experimentale (8 săptămâni, 1 lună pauză, apoi repetă tratamentul). În stadiul D_2 se poate combina cu flutamida și leuprolide.

(6) ACTH-ul s-a utilizat rar, asociat suprarenalectomiei. Are valoare istorică.

(7) Parathormonul (paratirina) a fost utilizat în fazele metastatice fără rezultate semnificative (100-200 U i.v.).

(8) Experimental, se testează azi o serie de substanțe (Anti-Growth Factors) cu **efecte paracrine și autocrine** ce controlează creșterea și diferențierea celulară în ADKP cum sunt:

– EGF (factorul de creștere epidermic) împreună cu receptorul său;
– Somatomedine IGF1 și Somatostatin;
– PDGF (factorul de creștere derivat din trombocite);
– FGF (factorul de creștere fibroblastic);
– TGF α și β (factorul care determină transformarea factorului de creștere);
– NGF (factorul de creștere nervos);
– Prostatropina.

Este descris un sistem reglator prostatic endocrin-paracrin (neuroendocrin) asociat unei diferențieri neuroendocrine a carcinomului prostatic conținând: Bombesin-Like Peptides, Thyroid-Stimulating Hormone-Like Peptide, Calcitonin, Calcitonin-Gene-Related Peptide, Parathyroid Hormone-Related Protein, Chromogranins, Serotonin, C-erbB-2 și Somatostatin.

Acest sistem denumit APUD (Amine Precursor

Uptake and Decarboxylation) se găsește în regiunea prostato-uretrală și conține celule reglatoare de serotonină și peptide. De altfel, în ADKP se poate determina o diferențiere neuroendocrină sub 3 forme:

– celule neoplazice neuroendocrine mici (rare, agresive);

– aspect tumoral carcinoid-like (rar, agresiv);

– ADKP convențional, cu diferențiere focală neuroendocrină (prezent la 10% din cazuri și la formele cu grade mici). Când există, determină un prognostic rezervat și sugerează rezistența la hormonoterapie. Terapia inovativă a ADKP se consideră a se baza pe studiul acestor diferențieri (coroborate cu analiza cantitativă a serotoninei și a numeroase peptide).

(9) Analogi de somatostatină (STH - Somatotrop Hormone). Pot bloca factorii de creștere locali, stabilizând boala la circa 1/3 dintre bolnavi. Se consideră că efectul terapeutic se bazează pe acțiunea directă asupra sistemului APUD.

(10) Anticorpi monoclonali - sunt utilizați în investigația prezenței ADKP restant post-PR și a metastazelor (Indium-111 Cyt-356 recunoaște o fracțiune proteică specifică, 100 kd Prostate-Specific-Protein, care apare în oase și ganglioni). Numeroase studii tentează o aprofundare a posibilelor aplicații ale anticorpilor monoclonali în terapia ADKP, dar rezultatele rămân a fi evaluate în viitor.

b. Tratamentul chirurgical al ADKP poate fi reprezentat de alternativele

(1) Orhiectomie bilaterală: terapie intervenționistă cu repercusiune endocrină); deprivarea chirurgicală de androgeni reprezintă terapia standard. Reduce nivelul seric al testosteronului (90% secretat de testicul). Are mai multe dezavantaje:

– este greu acceptată de către bolnav;

– rămâne prezent 10% din testosteronul circulant (secretat de suprarenală), care ar necesita instituirea unui tratament complementar (de exemplu cu estrogeni);

– după circa 2 ani, la 80% din cazuri, apar recidivă sau rezistență la estrogenoterapie;

– poate fi un tratament ineficient încă de la instituire (dacă lipsesc receptorii specifici androgenici citoplasmatici sau nucleari ai celulelor neoplazice prostatice). De aceea, modern, se pot evidenția acești receptori, ghidând deci tratamentul inițial.

(2) Prostatectomie radicală (PR). Este o metodă de elecție pentru stadiul B1 și chiar B2 (pT1-2N0). Abordul chirurgical ablativ, radical, al tumorii prostatice ce nu depășește capsula prostatică, fără invazie ganglionară este recunoscut a fi o alternativă importantă a acestui stadiu tumoral.

Principalele complicații ale acestei chirurgii de anvergură sunt reprezentate de:

– incontinența urinară;

– impotența sexuală;

– tumoră reziduală (margini pozitive postrezecție).

PR oferă cele mai multe premize de vindecare a ADK-P localizat.

(3) Deblocare transuretrală de col vezical (TUR-P). Se realizează cu electrorezectorul, fiind aplicat paleativ în fazele infiltrative ale ADK-P, pentru dezobstrucție.

(4) Derivație urinară înaltă (ureterostomie cutanată, nefrostomie chirurgicală sau percutanată, temporară sau pe tub continuu)se aplică în cancerele prostatice obstructive ureteral (U+bilateral), în cazuri depășite, cu insuficiență renală cronică, de multe ori ajunse în faza uremică.

(5) Adrenalectomie și hipofizectomie - sunt metode „istorice", care au avut ca obiectiv ablația testosteronului corticosuprarenalian restant (10%) post-orhiectomie bilaterală sau îndepărtarea hormonilor gonadotropi și adrenotropi secretați de hipofiză.

(6) Metode endourologice de menținere a calibrului ureterelor, chiar în condițiile tendinței de infiltrare date de progresia locală a ADKP. Montarea stent-ului ureteral, sonda dublu J (Cook) poate proteja calea urinară înaltă, evitând derivația urinară care de multe ori se impune inexorabil în cancerele refractare.

c. Aportul laparoscopiei în tratamentul ADKP

Evaluarea ganglionară este pentru ADKP elementul esențial care poate stabili indicația unei alternative de tratament curativ sau paleativ. Mijloacele imagistice (de exemplu, tomografia computerizată sau ecografia) nu pot evalua cu siguranță posibilitatea invaziei microscopice ganglionare. Pelvioscopia retroperitoneală sau laparoscopia pelvină pot fi suportul limfadenectomiei pelvine de evaluare și de stadiere.

d. Chimioterapia formelor avansate de ADKP

Acest tip de tratament se adresează stadiilor C și D (pT3-4N1-3M0-1). Printre drogurile folosite se pot cita: Mitomicina C, 5-Fluorouracil (Ftorafur), Ciclofosfamidă, Doxorubicină, Cisplatin, Dacarbazină, Epirubicina, Estramustine. Se pot administra singure sau în combinație (de exemplu Doxorubicină plus Ciclofosfamidă sau Cisplatin). De asemenea, pentru fazele avansate (metastazante), se asociază cu radioterapia sau se realizează complexe alchilatoare de estradiol (Estramustine-Fosfat).

În cancerele metastatice hormonal rezistente se utilizează Vinblastinul asociat cu Estracyt.

e. Radioterapia ADK-P

• externă:

– pe câmpuri multiple (prostatic, ganglionar, paraaortic);

– tridimensională (reduce complicațiile locale, este ghidată computerizat). Are dezavantajul unei iradieri strict pe aria prostatică, fără a interesa regiunea periprostatică (zonă posibil invadată neoplazic;

• interstițială (brahiterapie);

• acceleratoare cu energii înalte (acceleratoare lineare).

Dozele de iradiere variază între 6.000 și 8.500 cGy.

Brahiterapia (implantarea unei surse radioactive în țesutul țintă) poate obține o doză mare (curativă) asupra ADK-P, cu mai puține complicații. Implantele radioactive se pot monta:

– intraoperator (după limfadenectomie de stadiere);

– prin puncții perineale sau retropubiene ghidate ecografic.

Dintre izotopii folosiți se pot exemplifica: 198 Au, 125 I, 192 Ir (ultimul se consideră a fi cel mai valoros prin emisia foarte omogenă de radiații).

Complicațiile cele mai frecvente sunt reprezentate de manifestări:

– gastro-intestinale (anorectite, tenesme sau disconfort rectal, colite ulcerative, rectoragie, diaree);

– genito-urinare (cistite, disurie, tenesme vezicale, nicturie, hematurie, stricturi uretrale, impotență);

– generale (hematologice, imunologice).

Studiile retrospective, evaluate pe perioade de 10-15 ani, au constatat evaluări comparabile între chirurgia radicală și radioterapie în stadiile precoce (pT1-2, N0), cu prevalența rezultatelor mai bune pentru tratamentul chirurgical (5-15%). Tratamentul radioterapeutic se aplică, după unele protocoale, postprostatectomie radicală pentru stadiul pT3.

f. Imunoterapia ADKP

Imunostimularea nespecifică, interferonul, nu s-au dovedit eficiente.

Introducerea anticorpilor monoclonali atât în diagnostic, cât și în terapeutică a revigorat implicația studiului imunologic în ADKP.

g. Tratamentul genetic al ADKP.

Terapia genetică („Gene Therapy") se bazează pe implantare de gene imunostimulatoare cu rol în producerea de citokine anticanceroase. Transferul genetic reprezintă obiect de studiu, fiind probabil metoda de viitor care va soluționa tratamentul ADKP. Cele mai recente aplicații ale terapiei genetice se axează pe posibilitatea inducerii apariției receptorilor specifici pe suprafața celulelor neoplazice (deci inducerea genetică a „sensibilității" lor la tratament hormonal).

Analizele cromozomiale relevă până în acest moment factorii de prognostic mai importanți în neoplasmul de prostată: deleția 10q (cea mai semnificativă anomalie cromozomială); pierderea 8p și 16q (apare frecvent); aneuploidia ADN-ului este asociată cu un prognostic rezervat; testele imune pentru ki-67 au rol de supraveghere; oncogena Ras (proteina p21) prezintă rar mutații genetice (5%); prezența markerilor neuroendocrini sugerează un prognostic sever; mutațiile genei p53 (supresoare) apar în neoplasmele de colon, sân, ficat, creier, vezică urinară și prostată. Frecvența acestor mutații (17%) este inferioară celei găsite în cancerul vezical, dar ele pot apărea în țesutul tumoral și în metastaze.

Noțiunea de terapie genetică in vitro (fascinantă, dar încă de domeniul viitorului) constă în introducerea supresiei creșterii celulelor canceroase prostatice după reintroducerea unei gene normale p53 în celulele canceroase prostatice.

Pentru evaluarea genetică a ADKP mai sunt de semnalat: deleții ale brațului lung al cromozomilor 7 și 10; anumite proto-oncogene au expresie amplificată cu nivel crescut de ARN-m, mai ales în cancerele diferențiate; există relații între receptorii pentru estrogeni sau pentru androgeni și expresia amplificată a unor proto-oncogene, iar deprivarea de androgeni scade transcripția prin ARN-m, indicând posibilități pentru o viitoare intervenție genetică în scop terapeutic.

Se descriu și alterări cu o frecvență variabilă a unor alți cromozomi cum ar fi: cromozomii 8, 10, 11 și 16 (semnificative sunt delețiile cu pierderea genelor supresoare). Grupul de proteine izomorfe cu mobilitate crescută HMGI(Y) joacă un rol important în replicare și transcripție și induce o proliferare celulară lentă. Există o corelație cu capacitatea metastazantă mare.

De asemenea, se descrie o corelație funcțională între E-caderina și invazia tumorală (gena pentru E-caderină se află pe cromozomul 16q21, care este dispărut în cancerul prostatic). Expresia E-caderinei este scăzută în cancerele invazive comparativ cu cele neinvazive. Există o corelație cu gradingul și cu stadiul tumoral prostatic (bolnavii cu E-caderină normală au avut o supraviețuire la 3 ani de 94% comparativ cu numai 44% la cei cu expresie aberantă a acestui marker biologic). Concluzia acestor studii este faptul că E-caderina este codificată de o genă supresoare metastatică de pe cromozomul 16q.

h. Tratamentul metastazelor ADKP

Iradierea sau administrarea de izotop radioactiv legat de un substrat cu selectivitate pentru

celulele neoplazice prostatice reprezintă modalitățile cele mai utilizate în terapia metastazelor ADKP. Se aplică modern, deși încă în evaluare, un izotop de Strontium (89Sr Clorid) - Metastron atât pentru terapia metastazelor, cât și pentru invazia locală tumorală în cancerele hormonal rezistente metastazante.

Locul chirurgiei deschise este foarte limitat. Se pot evidenția metastaze la distanță (de exemplu cerebrale), care obiectivează de multe ori histologia prostatică (deci o descoperire anatomopatologică fortuită).

i. Tratamentul durerii în ADKP

Durerea osoasă este caracteristică formelor avansate ale ADKP datorită metastazelor osoase (cancerul prostatic fiind cel mai osteofil dintre neoplasmele urogenitale). Se descriu și multiple modalități de suprimare a durerii:

- opiacee majore, antiinflamatoare, corticoterapie, neuroleptice;
- fizioterapie;
- radioterapie;
- hormonoterapie;
- psihoterapie;
- blocarea căii nervoase (periferice, rahidian, plexale și lanțuri vegetative);
- blocajul prin anestezic de contact (intermitent sau continuu);
- alcoolizarea rădăcinilor senzitive (cu soluție alcoolizată sau cu fenol). Se poate aplica o tehnică de neuroliză subarahnoidiană;
- procedee neurochirurgicale (lezionale sau de neurostimulare).

j. Supravegherea bolnavului cu ADK-P, fără a se aplica o intervenție terapeutică („Watchful Waiting").

Deși cea mai logică concluzie în fața unui diagnostic cert de ADKP este aplicarea neîntârziată a unui tratament, istoria naturală a acestui tip de cancer a demonstrat un număr important de cazuri fără metastaze după o perioadă de 10 ani de urmărire !

Dacă pentru formele avansate, la bolnavi de peste 75 de ani, cu tare organice asociate, se poate accepta această atitudine, problema devine discutabilă pentru formele localizate de ADKP. Supratratamentul („over treatment") aplicat în această formă de cancer este des întâlnit în practică.

„Calitatea vieții restante" este reclamată de mulți bolnavi cu ADK-P. Inconvenientele terapiei de orice tip pot avea implicații ireversibile asupra vieții bolnavului. Asocierea unor maladii care reduc rata de supraviețuire sub 10 ani, chiar la un bolnav de 50-60 de ani, reprezintă principalul suport al atitudinii de expectativă și abținere de la instituirea unei forme de tratament. Aceasta nu exclude controlul periodic, cu evaluare digitală rectală, serologică (PSA) și ecografică endorectală.

III. TUMORILE CĂILOR URINARE SUPERIOARE ȘI DE VEZICĂ

1. Generalități

Majoritatea tumorilor de căi urinare superioare au origine urotelială; sub 10% sunt carcinoame sau adenocarcinoame.

Tumorile uroteliale (TU) reprezintă 8% din cancerele aparatului urinar. Ele pot surveni la orice vârstă, sunt extrem de grave, sunt chimio- și radiorezistente, au un caracter extensiv. Extensia acestor tumori se poate realiza:

- în suprafață (în „pată de ulei");
- prin penetrație profundă;
- prin grefarea de noi tumori în sens descendent (cu fluxul urinar);
- pot avea și localizări separate (bazinet-ureter în 30% din cazuri, ureter-ureter sau bilateral, mai rar cu succesiunea vezică urinară-bazinet, probabil prin grefare retrogradă ascendentă prin reflux vezico-uretero-pielic).

2. Factori etiologici

Uroteliul („câmpul urotelial") este supus permanent unei agresiuni:

a. fiziologice (agenți cu rol oncogen activ demonstrat)

- apa în cantitate mare (prin conținutul său în nitrați și nitriți);
- factori de metabolism:
  - scăderea funcționalității hepatice;
  - scăderea concentrației vitaminei B_6 (necesară metabolismului derivaților ortoaminofenolici).

b. patologice

- iritația chimică dată de unele substanțe: anilina, arilaminele, metaboliți de arilnitrogeni, benzidina, grupul β-naftilaminelor (prototipul iritației carcinogene), β-naftolamina, triptofanul, ortofenolul, toluenul, analgezicele (determină metaplazii epiteliale, leziuni histologice premergătoare neoplaziei), fenacetina și ciclamații (în abuz), acidul nicotinic și derivații săi (deci fumatul), care scad protecția uroteliului prin scăderea nivelului vitaminei B_6 și a β-glicuronidazei, ciclofosfamida, cafeaua, zaharina (în cantități abuzive), microorganisme, paraziți

(bilharzia), zonele endemice (specifice nefropatiei de Balcani) prin factori incomplet elucidați pot determina apariția leucoplaziilor.

A. TUMORILE UROTELIALE DE CALE URINARĂ SUPERIOARĂ (CALICE, BAZINET ȘI URETER)

Sunt tumori rare (<5% din totalul cancerelor renourinare). La bolnavii cu nefropatie balcanică apar cu frecvență mai mare decât în populația generală. Sunt mai frecvente la sexul masculin (raport B:F = 2:1), având incidență maximă în decadele 5-6 de viață.

1. Anatomopatologie

a. Macroscopic se clasifică în:

(1) Tumoră papilară (de dimensiuni foarte diverse), cu un pedicul suplu, moale (carcinoame uroteliale tranziționale), unică sau multiplă. Baza de implantare poate fi:

– pediculată largă;
– sesilă (fără pedicul de implantare);
– infiltrantă.

(2) Degenerescența întregului uroteliu pielocaliceal (uneori și ureteral) cu scleroatrofie renală (de regulă însoțită de hidronefroză).

(3) Tumoră solidă (infiltrantă).

(4) Polipoza pieloureterală difuză.

b. Microscopic se clasifică în:

(1) Tumori epidermoide (15%).

(2) Tumori papilare neinvazive (20%).

(3) Carcinoame paramalpighiene (60%).

Carcinomul in situ (Cis sau Tis - „tumor in situ“) reprezintă tumora cea mai superficială localizată la nivelul uroteliului, cel mai frecvent G3, uneori multifocală, cu potențial invaziv deosebit, cu posibilitate metastazantă ganglionară.

Tumorile uroteliale înalte pot penetra frecvent peretele (fiind subțire), de unde rezultă gravitatea deosebită a acestor tumori. După gradul de invazie locală se pot descrie:

- tumori superficiale (localizate la mucoasă și corion);
- tumori invazive (care au pătruns în musculară).

2. Clasificarea TNM

Peretele pielic și ureteral fiind foarte subțire, este foarte greu de diferențiat un stadiu superficial (Tis, Ta și T1) de un stadiu inițial invaziv (T2 sau T3). Pentru tumora caliceală, invazia tumorală în parenchimul renal este considerată pT3, iar invazia perirenală pT4.

3. Diagnosticul clinic

Se bazează pe următoarea simptomatologie:

a. Hematuria este simptomul principal:

(1) macroscopică, cu caracterele tumorale specifice: totală, abundentă, uneori cu cheaguri sub formă fuziformă („mulaj ureteral“), insidioasă, nedureroasă, repetată, unic simptom.

(2) microscopică persistentă (fără albuminurie sau alte alterări ale sumarului de urină) este un semn inițial important.

b. Piuria (unic simptom), dar mai ales piohematuria în tumorile infectate (semn caracteristic tumoral) cu infecție urinară persistentă (prin alterarea uroteliului, la care se adaugă staza urinară tumorală), rezistentă la tratament medicamentos.

c. Durerea lombară provine fie din obstrucția cu cheaguri a căii urinare, fie prin infiltrarea tumorală a filetelor nervoase.

d. Rinichiul mare (fie prin hidronefroză, fie prin infiltrare peritumorală).

e. Scădere în greutate, anorexie (în cazurile avansate).

f. Febra nu este caracteristică (apare mai ales în infecțiile supraadăugate).

g. Simptome de iritație vezicală prin infecție urinară asociată.

4. Protocolul de investigație paraclinică

a. Analizele de **laborator** pot evidenția anemie; urocultura poate obiectiva o infecție urinară asociată.

b. Imagistica

(1) Radiografia reno-vezicală simplă poate evidenția prezența calcificărilor tumorale.

(2) Radiografia pulmonară (pentru eventuale metastaze).

(3) Urografia poate evidenția semne pielocaliceale și ureterale - semnul Bergmann (lacuna – semnul radiologic specific) sau rinichiul mut urografic. Stenoza infundibulară este caracteristică fazei infiltrative.

(4) Ureteropielografia se efectuează în cazul rinichiului mut urografic. La pasajul sondei ureterale se poate evidenția semnul Marion, care constă din sângerare la trecerea sondei de tumoră (hematurie în aval de tumoră, urină limpede în amonte de tumoră).

(5) Pielografia translombară percutană are indicație în situația imposibilității cateterismului ureteral.

(6) Arteriografia selectivă oferă puține date de diagnostic pozitiv.

(7) Tomografia computerizată este utilă pentru diagnosticul diferențial cu litiaza urică radiotransparentă.

(8) Ecografia renală poate fi utilă în diagnosticul unor tumori mari și în stabilirea gradului de distensie a sistemului pielocaliceal; ecografia hepatică poate evidenția eventuale metastaze.

(9) Scintigrafia osoasă se indică în suspiciunea de metastaze osoase.

c. Metode citologice

(1) Citologia exfoliativă spontană: se recoltează a doua urină proaspătă care este pusă imediat în lucru (maxim 30 min.), se centrifughează materialul celular și se colorează prin metoda Marshall-Papanicolau. Se pot pune în evidență celulele tumorale, se poate aprecia gradingul tumoral, uneori chiar originea înaltă sau joasă a cancerului urotelial; se pot realiza studii citogenetice și de ploidie cu extrem de mare valoare diagnostică și prognostică. Este o metodă de screening folosită în diagnostic, dar și în urmărirea evoluției postterapeutice.

(2) citoflowmetria cu histiogramă (analizată pe calculator) din materialul celular recoltat. Se analizează conținutul în ARN și ADN al celulelor tumorale, studiul ploidiei - numărului de cromozomi (analiză cu mare valoare prognostică).

d. Metode endoscopice

(1) Cistoscopia este obligatorie în toate tumorile de cale urinară superioară. Prezența concomitentă a tumorilor vezicale este demonstrată la circa 15% din cazuri.

Prin cateterism ureteral se pot efectua:
– UPR (cu evidențierea lacunelor tumorale);
– citologie exfoliativă, care poate fi:
  • spontană;
  • după lavaj în cursul manevrelor endoscopice (recoltează mai mult material celular).
– recoltarea de material celular fie prin periaj „brush biopsy“ (sondă ureterală specială cu o perie fină la extremitatea exploratorie), fie prin biopsie realizată cu o sondă specială ureterală care poate efectua biopsii din zona tumorală prin sistem de puncție asemănător acului de puncție prostatică.

(2) Uretero-pielo-calicoscopia cu fibroscopul flexibil sau percutan, cu nefroscopul care explorează vizual calea superioară și permite și efectuarea biopsiei. Se pot recolta biopsii țintite fie din zonele suspecte („mucoasă agitată“), fie din tumoră (pentru a stabili în special gradingul tumoral).

5. Diagnosticul diferențial

a. Pentru tumorile pielocaliceale

(1) Cancerul parenchimului renal: semne caracteristice ecografie, UIV, TC și RMI.

(2) Litiaza radiotransparentă („mantel“ simptomul este relevant la UIV, dar ecografia este investigația de bază).

(3) Hidronefroza de alte cauze (stenoză, litiază).

(4) Rinichiul mut urografic (poate fi dat și de tuberculoză, pionefroza sau pielonefrita litiazică, boli vasculare renale etc).

b. Pentru tumorile ureterale:

(1) Periureterite (exemplu - în fibroza retroperitoneală - boala lui Ormond).

(2) Tuberculoza (traiectul superior stenozei este tortuos, lung, în coadă de șoarece).

(3) Corpi străini organici (puroi).

(4) Bule de aer.

(5) Calculi radiotransparenți.

(6) Uretrita chistică.

6. Tratamentul

a. Chirurgical, cu mai multe variante:

(1) nefroureterectomia totală cu pastilă (coleret) vezical (cistectomie perimeatică). Este metoda de elecție, cu intenție de radicalitate oncologică.

(2) nefroureterectomia subtotală (se lasă pe loc ureterul juxtavezical efectuându-se o singură incizie).

(3) operații conservatoare:

– ureterectomia segmentară (pentru tumori unice, superficiale, grading G1), mai ales în rinichiul unic;

– pielectomie parțială (pentru tumori unice, superficiale, mici, grading G1-G2 cu posibilitatea rezecției unei zone de siguranță oncologică).

b. Endoscopic (percutan) prin introducerea nefroscopului cu distrugerea unei tumori superficiale, unice, grading G1, fie prin electrorezecție, fie prin laser.

c. Chimioterapie de contact (percutan) prin instilația unor chimioterapice antitumorale (mai des folosite: Thiotepa, Mitomicină C).

d. Imunoterapie de contact: BCG - folosit prin instilație percutană în Cis sau în profilaxia tumorilor superficiale rezecate percutan.

e. Tumora pe rinichi unic impune în unele situații tratament conservator fie chirurgical deschis (pielectomie sau nefrectomie parțială), fie percutanat (electrorezecție). Dacă tumora este infiltrativă, se practică nefrectomie cu dializă cronică (transplantul renal este contraindicat în principiu pe teren neoplazic).

f. Radioterapia nu se utilizează (tumorile superficiale sunt radiorezistente). Radiorezistența lor este primară sau în funcție de diferențierea celulară.

g. Chimioterapia antitumorală generală este indicată numai în cazuri avansate cu metastaze prezente, fiind paliativă.

7. Prognosticul la 5 ani:

– pentru stadiul I = 90% supraviețuire;
– pentru stadiul II = 70% supraviețuire;
– pentru stadiul III = 30% supraviețuire;
– pentru stadiul IV = 6% supraviețuire.

B. TUMORILE UROTELIALE VEZICALE

Cancerul VU este al 2-lea ca frecvență între cancerele renourinare, după cancerul renal. Are frecvența mai mare la sexul masculin (raport B:F = 2,5:1); vârsta medie de apariție este 60 ani.

1. Anatomie patologică

Localizarea vezicală este cea mai frecventă (50% din tumorile aparatului urinar). Trigonul vezical reprezintă locul cel mai frecvent agresionat oncologic (60-75% din cazuri), fiind în contact direct și îndelungat cu urina, zona trigonală reprezentând locul de ejecție a urinei de la nivelul orificiilor ureterale.

Anatomo-patologic tumorile vezicale uroteliale (de câmp vezical urotelial) reprezintă marea majoritate a tumorilor vezicale (90% din cazuri) cu trei aspecte **macroscopice:**

– plane (intraepiteliale) = Cis (carcinomul in situ sau flat carcinoma - Tis);
– papilare (infiltrante superficiale);
– solide (infiltrante).

Pot coexista mai multe forme sau în cadrul aceleiași tumori pot fi caractere tumorale intricate.

Tumora Cis, deși este forma cea mai superficială, este foarte agresivă prin caracterele ei:

– în marea majoritate a cazurilor grading G3;
– multifocalitatea acestei forme tumorale;
– dificultatea de a fi obiectivată la cistoscopie (poate fi prezentă într-un uroteliu macroscopic normal). Poate deci evolua către forme infiltrative, cu mare potențial de metastazare limfatică sau sistemică.

Evoluția Cis este foarte variabilă:

– forme agresive, cu invazie infiltrativă în câteva luni;
– forme latente, cu evoluție de ani fără invazie musculară;
– forme spontan distruse (implicație imună locală de apărare antitumorală a uroteliului sau generală privind starea imunitară a bolnavului).

Acest tip de cancer urotelial poate fi:

– primar (fără o altă formațiune tumorală evidențiabilă cistoscopic);
– concomitent cu o tumoră exofitică superficială sau infiltrativă;
– secundar unei tumori de câmp urotelial vezical rezecate endoscopic sau chirurgical.

Mai pot exista și formele particulare:

– adenocarcinoame, situate în zona calotei - zonă de origine ectodermică (2% din cazuri);
– tumori epidermoide (7% din cazuri);
– sarcoamele vezicale (1% din cazuri).

2. Evoluția tumorilor vezicale uroteliale poate fi în suprafață sau în profunzime. Invazia neoplazică pătrunde prin punctele slabe: interstițiul (spațiile intercelulare), nervii (tecile nervoase), limfaticele, venele și straturile musculare prin spațiile interfibrilare (în special cu caracter trabecular).

3. Metastazele hematogene la distanță se pot localiza cel mai frecvent în:

– țesut osos (prin conexiuni venoase la oasele bazinului, coloana lombară);
– pulmon;
– ficat.

4. Clasificarea TNM

5. Diagnosticul clinic

a. Hematuria microscopică sau macroscopică, fără durere, este simptomul dominant; sângerarea se oprește de obicei spontan și poate dura numai o micțiune, ceea ce permite uneori o investigație superficială, diagnosticul fiind întârziat. Intensitatea hematuriei nu se corelează cu mărimea tumorii.

b. La bolnavii cu tumoră de dimensiuni mari sau la cei cu carcinom in situ apar **semne de iritație vezicală:** polakiurie, disurie, dureri hipogastrice.

c. Bolnavii cu tumori infectate prezintă piohematurie.

d. Tumorile infiltrative, necrozate și infectate pot realiza așa numita ***"cistită tumorală"***, caracterizată prin dureri continue hipogastrice, rezistente la analgezicele uzuale, hematurie, piurie, prezența de "sfacele" în urină (resturi de tumoră necrozată și infectată).

e. Forme atipice de simptomatologie:

– durere lombară - prin invazia orificiului ureteral;
– dureri pelvine - prin invazia filetelor nervoase pelvine;
– semne clinice și biologice de uremie - rezultat al obstacolului la fluxul urinar prin invazia ambelor orificii ureterale;
– debut cu simptome datorate metastazelor (osoase, pulmonare, hepatice).

Examenul obiectiv este sărac în fazele incipiente; examenul urinei cu evidențierea hematuriei trebuie să atragă atenția asupra diagnosticului. În

fazele tardive se poate palpa un rinichi hidronefrotic (prin invazia orificiului ureteral de către tumoră) sau o masă tumorală hipogastrică, dureroasă.

Orice bolnav, mai ales după vârsta de 50 ani, cu hematurie, ITU recurente sau semne de iritație vezicală persistente trebuie investigat pentru cancer vezical.

6. Paraclinic

a. Imagistica

(1) Radiografia renală simplă poate evidenția o calcificare intratumorală.

(2) În fața unei hematurii macro sau microscopice, investigația de primă alegere este cistoscopia urmată de UIV. Cistoscopia, efectuată sub anestezie generală sau rahianestezie, evidențiază sediul sângerării, aspectul macroscopic al tumorii și permite biopsia.

(3) UIV este obligatorie, putând evidenția tumori vezicale cu diametrul mai mari de 2 cm (apar ca defecte de umplere, VU asimetrică prin proces infiltrativ). Importanța ei constă în posibilitatea de stabilire a repercusiunilor tumorii asupra aparatului urinar superior; în infiltrarea orificiului ureteral poate evidenția fie ureterohidronefroza, fie rinichiul mut urografic.

(4) Diversele tipuri de cistografii dau informații asupra infiltrației peretelui vezical. Datorită invazivității (infecție, hematurie, traumatismul cateterizării, pericol de embolii) aceste metode pot fi înlocuite de ecografia intravezicală și tomografia computerizată.

(5) Ecografia, mai ales endouretrală sau endorectală, dă relații asupra topografiei, mărimii și infiltrației tumorale, înlocuind astfel celelalte metode clasice radiologice. De asemenea, sub ghidaj ecografic, se realizează puncția-biopsie ganglionară (metodă importantă de studiu a stadiului extensiei limfatice tumorale).

(6) Arteriografia vezicală (hiperselectivă pe ramurile vezicale principale) evidențiază vascularizația tumorală. Se aplică în special în tratamentul embolizant în marile hemoragii vezicale tumorale sau tratamentul citostatic regional (vezi metodele imagistice) cu un chimioterapic (doxorubicină de exemplu).

(7) Limfografia și limfoscintigrama, deși pot aduce multiple elemente de apreciere asupra ganglionilor limfatici, prin rata crescută de rezultate fals negative sau fals pozitive devin rar utilizate în practică.

(8) TC este o metodă foarte valoroasă în investigarea ganglionilor limfatici, dar și a extensiei tumorale (mai ales periorgan).

(9) RMI, prin posibilitățile de realizare a secțiunilor în orice plan, rivalizează cu tomografia computerizată.

b. Analiza histo(cito)-imunologică - se poate realiza prin:

(1) citologie (spontană sau de lavaj). Tumora uroteliala vezicală trebuie studiată citologic (pentru grading, citofluorometrie, studiu citogenetic și analiza ploidiei).

(2) citometria în flux ADN (CFA) este utilă deoarece permite măsurarea rapidă și precisă a ADN-ului nuclear conținut într-un mare număr de nuclei preparați din biopsia sau din spălătura vezicală. Rezultatele CFA permit subdiviziunea categoriilor tumorale variate în funcție de grad și stadiu.

Se obțin histograme clasificate în populații celulare diploide, tetraploide, non-tetraploid-aneuploide sau aneuploide. Fracțiunea de celule aflate în faze diferite ale ciclului celular poate fi calculată de histograma S. O fracțiune înaltă a fazei S indică un risc crescut de invazie tumorală și un potențial metastatic mare.

Tumorile de gradul I sunt diploide în 80-100% din cazuri, iar cele de grad III sunt aneuploide în 90-100% din cazuri. Tumorile de grad II sunt 50% diploide și 50% aneuploide.

Rata de supraviețuire fără progresie la 5 ani este de 94%, 43%, respectiv 20%.

Asamblarea specifică și maturarea glicoproteinelor și glicolipidelor de pe suprafața celulară reflectă diferențierea celulară normală. Alterarea morfologiei celulare, a diferențierii sau a proliferării lor se caracterizează prin modificări în expresia moleculelor pe suprafața celulară. Alterarea glicozilării proteinelor și lipidelor membranare este o caracteristică comună multor celule neoplazice.

În ultimul timp s-au dezvoltat tehnologii de hibridare pentru studiul cancerului vezical și au fost sintetizați un număr de anticorpi monoclonali utili în identificarea antigenelor tumorale asociate.

(3) Antigenele tumorale asociate

Anumite antigene au o expresie primară în carcinomul tranzițional superficial, iar altele se găsesc în tumorile metastatice. Aceasta arată că anumite modificări fenotipice ale suprafeței celulare sunt în legătură cu gradul de diferențiere sau potențialul malign.

- anticorpii OM-5 apar și în uroteliul normal, dar și în tumorile superficiale;
- anticorpii T-43, T-138, G-4 și E-7 sunt markeri pentru tumorile metastatice;
- anticorpii M-344 și 19-A-211 sunt markeri pentru tumorile superficiale;
- anticorpii Mano-4/4 și 486-P3/12 sunt

markeri atât pentru tumorile superficiale, cât și pentru cele invazive.

Antigenele înrudite cu grupele sanguine au fost descrise pe suprafața hematiilor și ulterior identificate pe țesutul epitelial din tot organismul, inclusiv uroteliul, ca și în umorile și secrețiile organismului. Aceste antigene pot constitui semnale pentru controlul dezvoltării celulare și pot să fie implicate în interacțiunea celulă-celulă și celulă-matrice.

Studiul **antigenelor de grup sanguin** are o mare importanță, fiind un test care este utilizat azi. SRCA (Specific Red Cell Adherence), testul de aderență eritrocitară specifică, pune în evidență prezența antigenelor de grup sanguin (A, B și OH) de pe suprafața uroteliului. Aceste antigene de grup sanguin sunt o expresie a apărării imune de organ (prezența lor semnifică un bun sistem imun de apărare antitumorală, în timp ce pierderea acestor antigene de pe suprafața celulelor uroteliale este de un prognostic rezervat, reliefând o slabă activitate imunologică de protecție). S-a demonstrat o corelație semnificativă între concentrația (prezența) acestor antigene și:

– gradingul tumoral (pozitiv pentru G1 și negativ pentru G3). Cu cât se agravează gradingul, cu atât apărarea imună intravezicală scade;

– stadiul tumoral (pozitiv pentru stadiile superficiale și negativ pentru tumorile infiltrative): corelație cu valoare prognostică de mare valoare;

– studiul corelației dintre prezența acestor antigene de grup sanguin pe tumoră și pe biopsii a pus în evidență și situații de lipsă de similitudine (de obicei atât pe uroteliul tumoral, cât și pe biopsii se pune în evidență aceeași concentrație a antigenelor). Uneori, antigenele pot fi prezente pe biopsii și absente pe tumoră (argument de prognostic favorabil).

(4) Pattern-ul ADN-ului și răspunsul la radioterapie

– unii pacienți au tumori radiosensibile și pot fi vindecați prin acest tratament, salvând funcția vezicală și evitând intervenția chirurgicală; CFA poate avea rol predictiv în privința radiosensibilității tumorilor vezicale;

– după iradierea preoperatorie se observă o modificare a pattern-ului ADN de la aneuploid la diploid;

– tumorile tetraploide răspund mai bine la radioterapie, pe când, cele aneuploide au un răspuns mai prost; există încă controverse în ce privește radiosensibilitatea tumorilor diploide.

Biopsia reprezintă elementul cheie în aprecierea oncologică. Se vor recolta probe din:

– tumoră;

– zonă de mucoasă agitată;

– „țintit“ la cromocistoscopie (după colorare intravezicală cu albastru de metilen). S-a demonstrat că, in vivo, soluția de albastru de metilen are selectivitate pentru țesutul normal, cu scăderea colorării în prezența tumorii și progresiv cu creșterea gradingului - o mențiune specială trebuie făcută pentru Cis în care, colorarea este intensă;

– randomizat (cele 4 cadrane: perete lateral drept și stâng, fosa retrotrigonală și trigon sunt zone de maximă frecvență carcinogenetică). S-a demonstrat concomitența leziunilor displazice uroteliale (displazii simple, medii și severe), asociate tumorii exofitice în 60-75% din cazuri, iar în 10% din cazuri prezența Cis (!). Marea tendință la recidivă a tumorilor de câmp urotelial vezical se explică prin modificările multiple, într-o proporție impresionantă, a întregului uroteliu sub stimulul oncogen, tumorile „recidivate“ fiind de fapt tumori surori celei rezecate endoscopic sau chirurgical (microscopice sau „în fașă“ la acel moment).

d. Markerii biologici

Nu există o specificitate a acestor markeri, urmărirea lor fiind utilă mai ales în evoluția postterapeutică:

– aminele aromatice (putresceina, spermina și spermidina);

– LDH (lacticodehidrogenaza);

– fosfatazele alcaline;

– CPK (creatinfosfokinaza);

– EAC (antigenul carcino-embrionic).

e. Evaluarea citogenetică

Studiul biologiei celulare tumorale este una dintre procupările actuale cu analiza:

– numărului de cromozomi și a morfologiei acestora;

– punerea în evidență a unui cromozom marker;

– studiul ploidiei.

Se descriu corelații semnificative de prognostic dintre aceste aspecte și evoluția tumorilor de câmp urotelial vezical.

7. Tratamentul

a. Tratament chirurgical (chirurgie endoscopică sau deschisă)

(1) Rezecția transuretrală (TUR-P) este metoda de elecție pentru tratamentul tumorilor vezicale superficiale (pTa și pT1). Electrocoagularea tumorală, distrugând țesutul tumoral, nu permite efectuarea examenului histologic, deci trebuie evitată.

(2) Distrucția tumorii prin vaporizare, folosind laserul, prezintă avantajul distrucției dirijate și

limitate, fără deschiderea limfaticelor, fără sângerare. Este aplicată în prezent pentru coagularea patului tumoral sau experimental pentru tumori vezicale superficiale. Ca şi electrocoagularea, nu permite prelevarea ţesutului şi examen histologic.

(3) Cistectomia poate fi:

• **parţială** - CP (pentru tumorile infiltrative situate pe peretele vezical mobil - calotă, pereţi laterali). Necesită păstrarea unei margini de siguranţă peritumorală (rezecată). Radioterapia postoperatorie poate ameliora evoluţia bolii cu rezervorul vezical păstrat, reducând rata de recidivă. Localizarea cervico-trigonală impune cistectomia totală.

• **totală** - CT (pentru orice tumoră infiltrativă), în funcţie de stadiul tumoral.

Elementul esenţial al indicaţiei operatorii (CT sau CP) este reprezentat de **starea ganglionilor limfatici** (se investighează laparoscopic preoperator cu biopsie sau limfadenectomie intraoperatorie cu examen extemporaneu histopatologic):

– absenţa infiltraţiei tumorale indică oportunitatea cistectomiei;

– prezenţa infiltraţiei tumorale ganglionare indică, pe lângă actul chirurgical, şi alte metode complementare. În tumorile infiltrante cu metastaze regionale prezente: CT înlătură vezica, eventual toate metastazele locoregionale limfatice, dar niciodată metastazele la distanţă; CP păstrează vezica, poate înlătura metastazele loco-regionale, dar niciodată pe cele la distanţă.

b. Chimioterapia

Aplicarea acestei metode se poate executa:

– pe cale generală, cu rezultate modeste fie din cauza chimiorezistenţei, fie a efectelor secundare ale substanţelor citotoxice;

– local (topic, intravezical). Este tratamentul complementar de elecţie în tumorile superficiale post-TURV. Se folosesc: Thio-Tepa (Girostan), Mitomicină-C, Bleomicină, Adriamicină, Cis-platinum, Epodil, Epirubicină, Epirubicină.

c. Fototerapia - se fotosensibilizează celulele tumorale uroteliale prin administrarea de hematoporfirină clorhidrică şi distrugerea celulelor neoplazice cu laser cu argon în lumină ultravioletă; utilă în tumorile superficiale.

d. Radioterapia convenţională a fost abandonată datorită multiplelor complicaţii. În prezent, se administrează iradieri cu energii înalte (60 Co cu 1,25 MeV, 6500-7000 cGy, pe 3 câmpuri unul anterior şi două laterale) sau acceleratorul linear.

e. Hipertermia locală - ca tratament prechirurgical (după unele protocoale) cu chimioterapie postchirurgicală.

f. Formolizarea se poate utiliza în scop hemostatic paleativ în cazul tumorilor infiltrative cu sângerare persistentă, abundentă, fără resurse chirurgicale de hemostază (se utilizează soluţie de formol 1, 50 ml, timp de 5 minute, urmat de lavaj uşor cu o soluţie caldă de ser fiziologic).

IV. CANCERUL RENAL

A. FORME

1. La adult – nefroepiteliomul (hipernefrom, adenocarcinom renal - 90% din tumorile renale şi 97% din tumorile renale la adult); adenocarcinomul apare cu frecvenţă de două ori mai mare la bărbaţi decât la femei; vârsta medie de apariţie este 50-70 ani.

2. La copil - nefroblastomul (tumora Wilms).

B. ETIOLOGIE - necunoscută

Se discută implicarea următorilor factori favorizanţi:

– factori alimentari (hipercolesterolemianţi), obezitatea:

– fumatul;

– tratament prelungit cu estrogeni la bărbaţi. Progesteronul are efect protector.

– benzidină, acetatul de plumb;

– ereditatea - foarte rar apar cazuri familiale;

– boala von Hippel-Lindau - afecţiune congenitală cu transmitere autosomal dominantă; asociază angioame retinene, hemangioblastoame la nivelul SNC şi carcinom renal, adesea bilateral;

– la bolnavii cu IRC cu evoluţie lungă sau după mai mulţi ani de dializă se dezvoltă chisturi renale care pot asocia şi adenocarcinoame.

C. ANATOMIE PATOLOGICĂ:

Originea cancerelor renale este reprezentată de celulele TCP.

1. Macroscopic se evidenţiază aspect de mozaic cu imagine viu colorată, „frumoasă" (lipide – galben şofran, zone chistice – gelatinoase, zone indurate – cartilaginoase, zone osificate - albicioase, pigment brun). Se descriu 3 forme:

– forma glandulară;

– forma solidă;

– forma chistică (datorită chisturilor preexistente).

2. Microscopic se diferenţiază 3 tipuri de celule:

– mari cu citoplasmă vacuolară;

– granulare, eozinofilice;
– cu aspect sarcomatoid.

D. EVOLUȚIA este lentă, cu timpul de dublare tumoral de 500 zile.

Ea se caracterizează prin:
1. Invazie venoasă (cea mai frecventă);
2. Invazie cu propagare limfatică (25-38% din cazuri);
3. Metastazare:
• pulmonară (56%);
• osoasă (43% în vertebrele lombare datorită anastomozelor venoase Batson);
• cerebrală (8%);
• suprarenaliană;
• în rinichiul controlateral;
• hepatică (foarte rară, secundară);
• orbitară, determinând sindromul Hutchinson caracterizat prin:
- exoftalmie;
- tumoră retroorbitară;
- tumoră renală.
• piele.

Supraviețuirea la 5 ani este de 93% în tumorile G1 și de 7% în G3.

E. CLASIFICAREA TNM a tumorilor renale.

F. DIAGNOSTICUL CLINIC

Cancerul renal este un "clown" patologic tumoral, realizând o multitudine de manifestări clinice, care variază de la triada clasică (hematurie + durere + masă palpabilă) la simptomatologie determinată de sindromele paraneoplazice. Frecvent, tumora este descoperită în stadiul de metastaze.

1. Triada clasică - formată din hematurie, durere, nefromegalie.

• Hematuria tumorală - este totală, abundentă, insidioasă, uneori simptom unic, alteori iterativă, nedureroasă;

• Durerea poate avea caracter de nefralgie surdă (datorată distensiei capsulei), până la colică renală (datorată unui cheag obstructiv sau fragmentării tumorii);

• Tumora (nefromegalie) - se poate evidenția la 1/3 din bolnavi; poate ajunge la dimensiuni impresionante de peste 30 cm; caracteristici:
– dură, neregulată;
– contact lombar;
– mobilă sau fixă;
– sonoritate abdominală în zona hipocondrului, care impune efectuarea diagnosticului diferențial cu tumora colică;

Se poate rupe spontan, determinând **sindrom Wünderlich**, caracterizat prin:
- dureri lombare intense;
- hematom retroperitoneal;
- semne de iritație retro și intraperitoneală.

2. Varicocel simptomatic care apare în special pe dreapta din cauza unghiului de deschidere a venei spermatice în vena renală.

3. Ptoză renală la bărbați, rinichiul mobilizându-se, datorită greutății proprii crescute.

4. Forme evidențiate prin metastaze:
– sindrom pulmonar;
– sindrom osos;
– sindrom cerebral;
– sindrom adenopatic supraclavicular;
– sindrom hepatomegalic;
– sindrom obstructiv de venă cavă inferioară.

5. Sindroame paraneoplazice (30% din cazuri)

a. anemia - nu este explicabilă numai prin hematurie, ci este o anemie de tip normocrom, normocitar prin scăderea capacității de utilizare a fierului, ca în toate inflamațiile cronice.

b. febra prelungită, permanentă, rezistentă la antibiotic (săptămâni, luni, cu valori mai mici de 38°C). Nu are nici o legătură cu mărimea tumorii sau cu tipul histologic și este datorată unor substanțe pirogene tumorale. Febra scade instantaneu după excizia tumorii și crește la apariția metastazelor. Poate fi primul semn clinic.

c. scăderea în greutate cu alterarea stării generale.

d. poliglobulia este datorată eliberării eritropoietinei din țesutul neoplazic (celulele interstițiale peritubulare).

e. leucozele limfoide, sindromul de hipercoagulabilitate.

f. formele hepatice (hepatopatia nemetastatică în care se descriu hepatotoxine și activare de autoanticorpi antihepatocitari) realizează **sindromul Stauffer** caracterizat prin:
– creșterea timpului de protrombină (hipoprotrombinemie);
– creșterea fosfatazei alcaline;
– creșterea bilirubinei indirecte;
– creșterea $\alpha 1$ și $\alpha 2$ globulinelor;
– creșterea γ globulinelor.

g. forme endocrine care secretă:
– parathormon-like peptide (PTH-LP) cu hipercalcemie secundară;
– renină care determină hipertensiune;
– eritropoietină;
– calcitonină care, asociat cu PTH-LP, determină **sindromul Sanarelli** caracterizat prin hipercalcemie cu calcificare tumorală și depozite de calciu în miocard, creier, periarticular;

– prostaglandine (E și F_2);
– enzime lipolitice și glicolitice;
– gonadotrofină corionică (β-hCG);
– insulină, glucagon și enteroglucagon;
– producție ectopică de ACTH cu sindrom Cushing.

h. forme cardiovasculare (10-30%) caracterizate prin:

– HTA datorată hipersecreției de renină, fenomenului Goldblatt (obstrucția sistemului arterial extra- sau intrarenal), poliglobuliei secundare excesului de EPO, hipercalcemiei și fistulelor arteriovenoase;

– insuficiență cardiacă datorită fistulelor arterio-venoase formate de tumoră;

– tulburări de coagulare (creșterea timpului de protrombină, disfibrinogenemie).

i. alte forme:

– polineuropatie cu prezență în circulație de Ac antițesut renal;
– amiloidoză secundară.

6. Metastazarea se face: pulmonar, osos, cerebral, ganglionar, hepatic, vena cavă inferioară.

G. DIAGNOSTIC PARACLINIC

1. Imagistic

a. Radiografia renală simplă (RRS) - rinichi mare, neregulat, neomogen, cu zone de calcificare.

b. Radiografia pulmonară descoperă imagini asemănătoare „baloanelor de săpun" în cazul prezenței metastazelor pulmonare;

c. UIV - „sindromul tumoral radiologic":
– calice amputate;
– lacune;
– amputări și dezorientări ale sistemului pielocaliceal;
– rinichi mut urografic;
– ureter împins către lateral.

d. Ecografia este prima metodă imagistică care se efectuează în diagnosticul paraclinic. Poate pune în evidență o leziune chistică sau solidă tumorală.

e. Arteriografia renală clasică sau cu substanțe farmacoactive (noradrenalină 5 μg) poate fi folosită atât ca investigație, cât și ca mijloc adjuvant de tratament. Cancerul renal este o tumoră „hipervasculară", cu „lacuri" venoase în interior, cu reținerea substanței de contrast în spațiile vasculare sau cu arii necrotice și șuntarea rapidă a substanței de contrast în vena renală. Comparând-o cu urografia, se poate preciza că „UIV se oprește la marginea tumorii, iar arteriografia pătrunde în tumoră". Este azi mult mai rar utilizată datorită tomografiei computerizate și a rezonanței magnetice.

f. Cavografia (poate pune în evidență invazia venei cave). Este azi înlocuită de tomografia computerizată.

g. Tomografia computerizată evidențiază caracterele leziunii înlocuitoare de spațiu renal, extensia extrarenală și conținutul venei renale și a venei cave. Este importantă în evaluarea metastazelor ganglionare sau abdominale. Este metoda de elecție pentru diagnostic și stadializare.

h. Pielografia (UPR) este folosită rar (pentru rinichiul mut urografic)

i. Scintigrafia renală (farmacoscintigrafia)-pentru a evidenția leziuni înlocuitoare de spațiu (nu are selectivitate și nici specificitate).

j. Scintigrafia osoasă - pentru a evidenția eventuale metastaze osoase.

k. RMI are aceleași indicații ca și TC; importantă în stabilirea invaziei venei renale sau VCI, fiind mai sensibilă decât TC.

2. Markerii tumorali

– LDH;
– antigenul carcinoembrionar;
– antigenul fetoplacentar;
– fosfatazele alcaline;
– Ig M;
– poliamine;
– antigenul tumoral leucocitar;
– eritropoietina serică.

Sunt nespecifici, valorile crescute fiind doar orientative.

3. Citologia aspirativă poate fi indicată în tumorile dezvoltate în chiste renale preexistente (pentru diagnosticul cancerului dendritiform).

H. TRATAMENTUL CANCERULUI RENAL depinde de stadiul tumoral:

I. Tumoră limitată la capsulă;
II. Tumoră cu invazia grăsimii perirenale;
III. Invazie ganglionară a venei renale, venei cave și a glandei suprarenale;
IV. Invazie în organele vecine.

1. Pentru stadiul I, II și III tratamentul chirurgical de elecție este **nefrectomia perifascială lărgită**, „în vas închis" (nu este de fapt o variantă operatorie urologică pură, ci una „vasculară"), la care se poate asocia limfadenectomie periaortocavă.

Se discută și varianta chirurgiei conservatoare („nephron-sparing surgery"), care reprezintă enucleerea unei tumori bine delimitate „încapsulate". Este de luat în discuție pentru rinichiul unic chirurgical, congenital. Pentru situația cu celălalt

rinichi indemn, problema alegerii unei chirurgii conservatoare, chiar într-un stadiu bine delimitat, suscită controverse.

Pentru tumora renală bilaterală, nefrectomia pe o parte și eventuala operație conservatoare pe partea opusă este de discutat. Nefrectomia bilaterală este oncologic logică, dializa și transplantul fiind alternativele ulterioare.

Operații de excepție sunt necesare pentru cazuri deosebite: tumori renale cu invazie de venă cavă și/sau cu dezvoltare până în atriu! Nefrectomia perifascială asociată cu cavectomie (efectuată de urolog) completată cu extragerea trombusului neoplazic din atriu prin toracotomie sub circulație extracorporală (efectuată de chirurgul cardiovascular) este astăzi posibilă.

Metastaza unică se pretează la tratament de rezecție.

Limfadenectomia este încă controversată. Aprecierea postchirurgicală a invaziei ganglionare este importantă pentru conducerea unei terapii adjuvante cât mai adecvate.

2. Radioterapia are rezultate incerte, neconcludente, tumora fiind rezistentă la tratamentul radioterapeutic. Are în special efect antalgic.

3. Chimioterapia se realizează cu:

– adriamicină, vinblastină, hidroxiuree, 5-fluorouracil. Tratamentul este general sau locoregional prin infuzie continuă sau discontinuă. Rezultatele nu sunt încurajatoare.

4. Tratamentul hormonal se poate face cu progesteron i.m. 100-300 mg/zi. 10% din tumori regresează datorită receptorilor de suprafață. Se poate aplica drept tratament adjuvant, dar rezultatele sunt slabe.

5. Embolizarea arterei renale (angioinfarctizarea) în cazuri inoperabile poate opri sângerările anemiante impresionante. Febra și durerea lombară sunt complicațiile cele mai redutabile după acest tip de terapie paleativă.

6. Imunoterapia se poate aplica pe cale generală nespecific (BCG, TNF, $\alpha 1$ și $\alpha 2$ interferon, interleukina 2, β și γ interferon) sau specific (anticorpi monoclonali) G250/OKT3. Se mai pot administra ser antilimfocitar (imunoterapia adoptivă - limfokine activated killer cells LAK) și tumor infiltrating limphocyte (TIL).

SARCOAMELE RENALE

Reprezintă 1-3% din neoplasmele renale

1. Fibrosarcomul este cel mai frecvent, având origine în capsula renală. Are ritm rapid de creștere, invadând vena renală. Clinic - triada tumorală clasică (hematurie + durere + masă palpabilă) apare tardiv. Rata de supraviețuire la 5 ani este sub 10%.

2. Leiomiosarcomul apare mai frecvent la femei. Este o tumoră agresivă, frecvent în momentul diagnosticării existând metastaze.

3. Altele: rabdomiosarcom, sarcom osteogenic, liposarcom. Au malignitate mare, fiind frecvent diagnosticate în stadiul de metastaze. Sunt radio și chimiorezistente.

TUMORA WILMS (NEFROBLASTOMUL)

A. GENERALITĂȚI

Reprezintă tumora renală a copilului. Maxima frecvență este la 3,5 ani (sporadic) și 2,5 ani (ereditar), cu o repartiție egală a sexelor. Supraviețuirea este de circa 60%.

Nefroblastomul este o tumoră embrionară care se poate asocia cu malformații congenitale generale (hamartoame, hemangioame, aniridie, sindrom Weidemann-Beckwith etc.) sau urinare (duplicitate pieloureterală, rinichi ectopici, în potcoavă, hemihipertrofie, sindromul WAGR etc.). Apariția tumorii Wilms are ca leziune cromozomială deleția brațului scurt al cromozomului 11 (11p13).

În 5-10% din cazuri este bilaterală.

B. ANATOMIE PATOLOGICĂ

1. Macroscopic

– tumoră frecvent unică, situată la un pol renal;

– greutate de peste 500 g, ajungând la valori impresionante (deformează abdomenul copilului);

– se poate descrie pe secțiune o „pseudocapsulă";

– culoare albicioasă cu zone gălbui sau închise;

– pe secțiune apar septuri fibroase cu aspect chistic și necrotic;

– poate invada vena renală sau vena cavă (6% dintre cazuri) și/sau ganglionii hilari și periaortocavi.

2. Microscopic

– elemente embrionare blastomatoase nediferențiate: celule grupate cu nuclei tahicromatici, asociate cu celule eozinofilice;

– se descriu 3 tipuri celulare:

– celule blastomatoase (celule renale imature);

– celule epiteliale (celule diferențiate, cuboidale);

– stromă asociată cu: celule grăsoase, cartilaginoase, resturi osoase, fibre musculare.

National Wilms' Tumor Studies (NWTS) împarte tumorile Wilms în:

– favorabile histopatologic (tipuri celuare neagresive);

– nefavorabile histopatologic (tipuri celulare anaplazice) care sunt de tip 1, 2, 3, sarcom cu celule clare, tumori rabdomatoide.

C. CLASIFICAREA TUMORII WILMS

Se descriu 5 stadii:

1. Tumora nu a depășit capsula; fără metastaze; fără ruptură intraoperatorie; fără tumoră reziduală postoperator.

2. Tumora a spart capsula, invazie ganglionară, vasculară sau în căi, fără ruptură intraoperatorie, fără tumoră reziduală postoperator.

3. Tumoră în același stadiu ca 2, dar ruptă sau biopsiată operator, cu biopsie pozitivă perihilar sau în ganglionii periaortici, invazie peritoneală, rezecție incompletă datorită invaziei structurilor vitale adiacente.

4. Tumoră ca în stadiul 3 dar cu metastaze hematogene (plămân, ficat, os, creier).

5. Tumoră bilaterală (concomitentă sau succesiv diagnosticată).

D. DIAGNOSTICUL CLINIC

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice și diagnosticul se pune prin palparea tumorii ca o masă abdominală dură, imobilă, uneori cu consistență nodulară; consistența dură și imobilitatea o diferențiază, la examenul clinic, de hidronefroză sau chisturi renale. Când tumora este foarte mare, poate produce tulburări respiratorii.

În 50% din cazuri, primul semn este durerea abdominală sau lombară, însoțită de febră și hematurie secundară necrozei intratumorale. La 2/3 din cazuri apare HTA prin secreție de renină la nivel tumoral sau prin compresia de către tumoră a arterei renale.

Tardiv apar: fatigabilitate, scădere ponderală, febră, alterarea stării generale.

Metastazarea se produce în plămâni, oase, ficat, măduva osoasă.

E. INVESTIGAȚIILE PARACLINICE

1. Analize bioumorale uzuale: anemie.

2. Dozarea eritropoietinei, a acidului hialuronic (mult crescut în tumora Wilms), studiu imunohistochimic al enolazei specifice neurale.

3. Ecografia este prima explorare imagistică care poate pune în evidență leziunea înlocuitoare de spațiu renal (aspectul solid asociat cu cel chistic). De asemenea, investighează cavitatea abdominală (metastaze hepatice etc.).

4. TC este investigația de elecție pentru tumora Wilms, putând evalua corect extensia locală și regională, starea ganglionilor, metastazele abdominale. Pe regiunea toracică este metodă de urmărire a evoluției bolnavilor sub tratament complementar.

5. Rezonanța magnetică are indicații asemănătoare tomografiei.

6. Urografia a rămas încă în arsenalul investigativ al tumorilor Wilms, mai ales pentru aprecierea funcției renale, în special în tumorile bilaterale (eventual operații conservatoare pe rinichiul unic după nefrectomie pe partea opusă). Se poate pune în evidență sindromul tumoral radiologic sau rinichi mut urografic. Este azi practic înlocuită de tomografia computerizată.

7. RRS poate evidenția calcificări tumorale sau deformări ale ariilor renale.

8. Arteriografia renală este din ce în ce mai puțin utilizată datorită invazivității și desigur a elementelor de diagnostic relevante aduse de celelalte explorări. La copil se adaugă și alte complicații față de adult, ceea ce o face aplicabilă de excepție.

9. Radiografia pulmonară - pentru evidențierea metastazelor pulmonare.

10. Scintigrafia osoasă - pentru metastazele osoase.

F. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se poate face cu:

1. Neuroblastomul (tumoră retroperitoneală).
2. Hidronefroza congenitală.
3. Nefroblastomatoza difuză (tumoră benignă).
4. Displazia renală multichistică.
5. Nefromul mezoblastic (tumoră benignă excepțional de rară).

G. TRATAMENTUL TUMORII WILMS

Este reprezentat de:

1. Tratament chirurgical:

• nefrectomie perifascială lărgită pe cale anterioară (transperitoneală) - de elecție. Limfodisecția ganglionilor periaortici este necesară pentru evaluare. Pentru stadiile 1 și 2 se asociază chimioterapie, iar pentru stadiile 3, 4 și 5 chimio- și radioterapie.

• nefrectomie parțială sau tumorectomie pentru tumorile periferice bine delimitate (surprinse în stadii incipiente).

• nefrectomie totală pe o parte și nefrectomie parțială pe partea opusă în aceeași ședință operatorie prin abord anterior transperitoneal (pentru tumori bilaterale).

• nefrectomie bilaterală (pentru tumori bilaterale, când cele două localizări tumorale au fost surprinse în stadii tardive), urmată apoi de dializă cronică şi eventual transplant.

• nefrectomie parţială pe rinichi unic (când tumora poate fi extirpată corect) sau nefrectomie cu dializă şi apoi eventual transplant.

• exereza metastazelor unice (pulmonare, hepatice) se poate realiza concomitent cu cea a tumorii renale.

2. Tratamentul radioterapic se poate adresa stadiilor 3, 4 şi 5 (postperator); tumora Wilms este o tumoră radiosensibilă.

3. Tratamentul chimioterapic are indicaţie în stadiile 3, 4, şi 5 ca tratament adjuvant. Se pot folosi: actinomicina-D, vincristină şi doxorubicină sau ciclofosfamidă. Eficienţă bună în asociere cu radioterapia.

Bibliografie

1. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 2004.

2. Campbell MF, Harrison JS: Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1992.

3. Eble JN: Tumors and Tumor-like Conditions of the Kidneys and Ureter, Churchill Livingstone, New York, 1990.

4. Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992.

5. Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby, Year Book, 1996.

6. Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 2000.

7. Hasuy Y, Nishi S, Kitada S: The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 148, 1992.

8. Heney NM, Ahmed SW, Flanagan MJ: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130, 1983.

9. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995.

10. Javadpour N: Cancer of the Kidney, Thieme-Stratton, New York, 1984.

11. Koo HP, Hensle TW: Molecular biology of Wilms'tumor. Urol Clin North Am 20, 1993.

12. Massry SG, Glassock RJ: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.

13. Novick AC, Streem S, Montie JE: Conservative surgery for renal cell carcinoma. Br J Urol 141, 1989.

14. Ramsay J: Immunotherapy and chemotherapy for carcinoma of the kidney. Br J Urol 70, 1992.

15. Resnick MI, Kursh EE: Current Therapy in Genitourinary Surgery, Mosby - Year Book, St. Louis, 1992.

16. Rielselbach RE, Garnick MB: Cancer and the Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1982.

17. Schroeder FH, Klijn JGM, Kurth KH, Pinedo HM, Splinker TAW, de Voogt HJ: Progress and Controversies in Oncologic Urology, second edition, Allan R Liss, New York, 1988.

18. See WA, William RD: Tumors of the kidney, ureter and bladder. West J Med 156, 1992.

19. Skinner DG, DeKernion JB: Genitourinary Cancer, 1978.

20. Smith EH, Bennet AH: The usefulness of ultrasound in the evaluation of renal masses in adults. J Urol 113, 1975.

21. Stamey TA, Yang N, Hay AR: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. N Engl J Med 317, 1987.

22. Ziegelbaum M, Novick AC, Streem SB: Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 138, 1987.

capitolul 15

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Mănescu Maria, Ciocâlteu Alexandru, Brânzan Carmen

Insuficiența renală acută rămâne o patologie cu prevalență înaltă și mortalitate inacceptabil de mare (50% până la 85% în disfuncția multiplă de organ), cu toate beneficiile aduse de tehnologia avansată disponibilă la acest moment în terapia de supleere renală. Dacă în ultima decadă s-a redus pe plan mondial incidența IRA postchirurgicală și posttraumatică (IRA postabortum este considerată excepție în țările vest europene), sunt în creștere cazurile de IRA de cauză medicală (nefrotoxice, boli glomerurale primitive sau secundare, rabdomioliza, infecții); în țările în curs de dezvoltare se mențin cu o pondere ridicată și cazurile de IRA postchirurgicală sau după traumatisme severe.

EPIDEMIOLOGIE

Lipsa unor statistici controlate la nivel mondial face ca incidența IRA să fie subevaluată de cele mai multe ori. Date recente arată o incidență de 100 per milion de populație – pacienți admiși în clinici de nefrologie anual, la care se adaugă însă un număr greu de estimat de cazuri internate în terapie intensivă, secții cu profil medical, chirurgie etc. Grupul de la Madrid pentru studiul IRA estimează însă un număr de 229 de cazuri pmp anual – cifră ce pare mai aproape de realitatea practică.

Creșterea populației vârstnice, creșterea duratei de viață și a mijloacelor terapeutice curative sau paleative în diferite afecțiuni reprezintă încă una din cauzele adăugate în ultimii ani la creșterea incidenței IRA - ceea ce justifică tentativele cercetării actuale de a dezvolta înțelegerea mecanismelor fiziopatologice lezionale și de vindecare celulară renală – ca șansă de a ameliora profilaxia și prognosticul acestui sindrom.

DEFINIȚIE

Insuficiența renală acută este un sindrom caracterizat prin deteriorarea rapidă a funcției renale, cu scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) și creșterea produșilor de retenție azotată în sânge.

ETIOLOGIE

Cauzele de insuficiență renală acută pot fi împărțite în: prerenale, renale intrinseci și postrenale.

A. IRA de cauză prerenală este datorată hipoperfuziei renale. Etiologia este reprezentată de toate cauzele care determină o scădere absolută sau relativă a volumului sanguin efectiv, cu reducerea presiunii hidrostatice în capilarul glomerular și scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG). Creșterea retenției azotate este asociată cu un sumar

de urină sărac sau nemodificat (absența celularității sau a cilindrilor). Caracteristic, funcția renală se normalizează după 24-72 ore de la corecția hipoperfuziei renale. Reprezintă 55 -60% din totalul IRA. În absența tratamentului de restabilire a volemiei (sau de îndepărtare a cauzei precipitante) IRA de cauză prerenală se poate transforma în leziune organică cu insuficiență renală intrinsecă. Cauzele de IRA prerenală și renală intrinsecă se suprapun parțial, ceea ce face ca diferențierea acestor două forme să se facă și pe baza răspunsului terapeutic la repleția volemică (ce corectează rapid azotemia prerenală).

1. Scăderea volumului intravascular

– hemoragii (postpartum, gastrointestinale, chirurgicale);

– sechestrare de lichide (arsuri, crush-syndrome, pancreatită, peritonită, hipoalbuminemie, ileus dinamic, ocluzie intestinală);

– depleție de volum extracelular prin pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, fistule intestinale, sângerări, aspirație gastrică), cutanate (arsuri, transpirație) sau renale (cetoacidoza diabetică, diabet insipid, nefrita cu pierdere de sare, exces de diuretice, insuficiență cortico-suprarenală).

2. Scăderea debitului cardiac

– insuficiență cardiacă congestivă severă sau sindrom de debit cardiac scăzut (boală miocardică, valvulopatie, aritmii, tamponadă);

– hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar masiv;

– ventilație mecanică cu presiune pozitivă, chirurgie cardiacă.

3. Creșterea raportului rezistență vasculară renală/rezistență vasculară sistemică

a. vasoconstricție renală

– noradrenalină, ergotamină, amfotericină B, ciclosporină, tacrolimus, substanțe de contrast;

– inhibitori de prostaglandine (AINS, aspirină);

– hipercalcemie;

– sindrom hepatorenal;

– stres chirurgical sau anestezic.

b. vasodilatație sistemică

– medicație antihipertensivă, scăderea postsarcinii;

– șoc septic (germeni Gram-negativi);

– șoc anafilactic;

– anestezie;

– supradozaj de droguri;

– insuficiență hepatică.

4. Agravarea hipoperfuziei renale preexistente

– inhibitori ai sintezei de prostaglandine administrați la pacienți cu: insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic, ciroză, hipovolemie, boală renală preexistentă;

– inhibitori ai enzimei de conversie în stenoza de arteră renală sau insuficiența cardiacă.

B. Cauzele postrenale ale IRA (2-4% din totalul IRA) sunt reprezentate de obstrucții ale fluxului urinar la orice nivel situat între sistemul colector și uretră.

1. Obstrucție ureterală pe rinichi unic sau bilaterală

a. obstrucție intrinsecă

– calculi;

– cheaguri de sânge;

– resturi de papilă necrozată;

– neoplasme;

– fungi.

b. obstrucție extrinsecă

– neoplasm retroperitoneal sau pelvin;

– fibroză retroperitoneală sau fibroză ureterală postradică;

– ligatură accidentală intraoperator.

2. Obstrucție vezicală

– hipertrofie benignă sau cancer de prostată;

– carcinom vezical;

– litiază;

– cheaguri de sânge;

– vezică neurologică.

3. Obstrucție uretrală

– stricturi;

– fimoză;

– tumori.

C. Cauzele intrarenale (intrinseci) (35-40% din etiologia IRA) sunt reprezentate de modificările arterelor sau venelor renale, capilarelor glomerulare, interstițiului renal sau tubilor. Cauzele pot fi primitiv renale sau secundare în cadrul unei boli sistemice. Cea mai frecventă cauză de IRA intrinsecă este ischemia (necroza tubulară acută ischemică), urmată de toxicitatea medicamentoasă.

1. Afectarea vaselor mari

– ateroscleroză;

– embolie/tromboză de arteră/vena renală;

– anevrism disecant de aortă.

2. Boli ale vaselor mici intrarenale

– vasculite;
– boală ateroembolică;
– microangiopatii trombotice;
– sindromul hemolitic-uremic:
  – purpura trombotică trombocitopenică;
  – criza renală sclerodermică;
  – hipertensiunea malignă;
– sindroame de hipervâscozitate: mielom multiplu, policitemie.
– microangiopatia trombotică de sarcină
– hemoliză, citoliză hepatică, trombocitopenie (sindrom HELLP);
– IRA post-partum.

3. Boli glomerulare – IRA dezvoltată la debutul unei glomerulonefrite impune excluderea unei glomerulonefrite acute rapid progresive primitiv renale sau în cadrul unei vasculite sistemice. Cauzele de GNRP se clasifică în funcție de examenul în imunofluorescență al puncției renale:

a. depunere liniară de complexe imune – sindrom Goodpasture;

b. depunere granulară de complexe imune:
– glomerulonefrita acută postinfecțioasă;
– nefrita lupică;
– endocardita infecțioasă;
– glomerulopatia cu IgA;
– purpura Henoch-Schönlein;
– glomerulonefrita membranoproliferativă.

c. glomerulopatii fără depozite imune (pauci-imune):
– granulomatoza Wegener;
– poliarterita nodoasă;
– glomerulonefrita crescentică idiopatică.

4. Nefropatii interstițiale – nefrite interstițiale acute

– infecțioase;
– alergice sau medicamentoase.

Droguri frecvent asociate cu nefrita interstițială acută:

a. Antibiotice: betalactamine, rifampicină, sulfonamide, eritromicină, ciprofloxacină;
b. Diuretice: furosemid, tiazide, clortalidona;
c. AINS;
d. Anticonvulsivante (fenitoina, carbamazepina);
e. Altele (alopurinol).

5. Afectare tubulară

a. Necroza tubulară acută – caracterizată de scăderea brutală a RFG, secundar disfuncției tubulare proximale de cauză:
(1) ischemică (toate cauzele care determină și IRA prerenală) – 50 % din cazuri;
(2) toxică – 35 % din cazuri.

Toxice exogene:
– antimicrobiene: aminoglicozide, vancomicină, amfotericină, pentamidină, foscarnet, aciclovir;
– citostatice (cisplatin);
– ciclosporină;
– AINS;
– substanțe de contrast iodate;
– etilenglicol;
– solvenți organici (tetraclorura de carbon);
– anestezice (enfluran).

Toxice endogene:
– mioglobinurie (rabdomioliză);
– hemoglobinurie (transfuzii incompatibile, malaria falciparum).

b. Obstrucție intratubulară acută
(1) cristale:
– acid uric;
– metotrexat;
– aciclovir;
– sulfadiazina.
(2) cilindri:
– mielom multiplu.

În majoritatea cazurilor, IRA este produsă de un cumul de factori; cea mai frecventă situație este asocierea dintre ischemie și nefrotoxice.

PATOGENIA SINDROAMELOR CLINICE MAJORE ÎN IRA

Sunt definite 6 sindroame clinice în cadrul IRA, care diferă prin etiologie, manifestări clinice specifice, particularități de evoluție și tratament. Ceea ce le reunește sub definiția de IRA este scăderea acută a RFG; aceasta are ca expresie biouumorală creșterea ureei și creatininei serice, urmată de manifestările clinice și complicațiile azotemiei.

A. IRA FUNCȚIONALĂ (azotemia prerenală)

Este un răspuns fiziologic la hipoperfuzia renală; nu produce leziuni structurale renale și este complet reversibilă prin tratament.

Mecanismele IRA funcționale:

• Hipovolemia și hipotensiunea

Primul mecanism reglator al funcției de filtrare renale este reprezentat de factorii intrarenali, capabili să modifice raportul dintre rezistența vasculară renală și sistemică la un nivel dat al debitului cardiac (DC), influențând astfel fluxul sanguin renal. In-

tabolică; aceasta poate fi compensată (pH sanguin normal) prin hiperventilație, dar de regulă, este decompensată (pH sanguin sub 7,35). În IRA hipercatabolică acidoza metabolică este severă și impune instituirea de urgență a tratamentului prin mijloace de epurare extrarenală. Se pot adăuga alte cauze de acidoză, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat decompensat, stările toxicoseptice. Respirația Küssmaul apare în acidozele severe. Marele risc al afecțiunilor bronhopulmonare concomitente este dat de agravarea brutală a acidozei prin imposibilitatea compensării prin hiperventilație.

Acidoza metabolică produce depresie miocardică, exacerbează hiperkalemia, crește catabolismul proteinelor, crește rezistența la insulină. Singurul efect benefic îl reprezintă creșterea fracțiunii ionizate a calciului, ceea ce face ca, în pofida hipocalcemiei, bolnavii cu IRA să nu prezinte tetanie. Crize tetaniforme pot surveni după administrarea de bicarbonat i.v.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia

Hipocalcemia și hiperfosfatemia se instalează după a 2-a zi de la debutul anuriei. Scăderea RFG produce hiperfosfatemie (de obicei, sub 8 mg%), care este răspunzătoare de hipocalcemie. Hipocalcemia din IRA mai are drept cauze creșterea rezistenței osoase la acțiunea PTH și scăderea nivelului seric al 1-25 $(OH)_2$ vitamina D. De regulă, hipocalcemia nu scade sub 6,5 mg %. Hipocalcemie severă întâlnim în rabdomioliză, sindromul de liză tumorală, pancreatita acută; în aceste afecțiuni hipocalcemia se produce prin depunerile masive de calciu în țesuturile necrozate.

Hipermagneziemia este regulă, dar de mică intensitate și, în mod obișnuit, asimptomatică. Antiacidele și laxativele care conțin magneziu vor fi contraindicate la bolnavii anurici.

DIAGNOSTIC POZITIV

Criterii de diagnostic:

– creșterea concentrației ureei sanguine (frecvent în azotemia extrarenală);

– creșterea concomitentă a ureei și creatininei serice (valorile normale pentru uree sunt de 20-45 mg/dl, iar pentru creatinină 0,6-1,3 mg/dl); nivelul seric al creatininei trebuie interpretat în concordanță cu masa musculară a bolnavului. Sunt utile formulele de calcul pentru RFG și clearance-ul creatininei:

1. *Formula Cockroft-Gault* (valabilă pentru o funcție renală stabilă):

RFG = [140 - vârsta (ani)] x Greutate (kg) / creatinina(mg/dl) x 72 (pentru bărbați); la femei, se aplică o corecție de 0,85 la valoarea obținută prin formula dată.

2. *Clearance-ul pentru creatinină* – oferă o estimare mai bună a RFG și poate fi aproximat prin formula:

Clcr = Cr ur (mg/dl) x vol ur (ml/24 h) / cr serică (mg/dl) x 1440 min.

Valori normale pentru Clcr: 97 – 137 ml/min pentru bărbați și 88 – 128 ml/min pentru femei.

– oliguria – definită ca reducerea debitului urinar sub 400 ml/zi.

Diagnostic diferențial – se impune excluderea unei afecțiuni renale preexistente cu insuficiență renală cronică. În IRC, anamneza decelează simptome vechi de tipul nicturiei, hematuriei etc. sau stare generală modificată, cu valori ale retenției azotate crescute la determinări anterioare, cu anemie normocromă și normocitară (se poate întâlni și în IRA, la pacienții cu sindrom hemolitic uremic sau alte boli care evoluează cu anemie hemolitică) și dimensiuni reduse ale rinichilor la examinarea ecografică (sub 10 cm ax longitudinal, parechim redus), dar există situații în care rinichii au dimensiuni cvasinormale și disfuncție cronică (nefropatia diabetică, amiloidoza, boala polichistică renală autosomal dominantă, nefropatia din hipertensiunea malignă).

Depinzând de etiologia, severitatea și rapiditatea instalării injuriei renale, bolnavul se poate prezenta la medic cu diverse acuze și modificări obiective.

Evoluția simptomatologiei poate fi împărțită în trei faze, cu modificări bioumorale specifice:

1. Faza preanurică (de debut)

– tablou clinic dominat de simptomele și semnele bolii de bază:

– oligurie-anurie; mult mai rar IRA evoluează cu diureză conservată;

– scăderea concentrației ureei urinare;

– creșterea valorilor retenției azotate.

2. Faza anurică (de stare)

– oligoanurie;

– semnele și simptomele bolii de bază ;

– pierdere ponderală 0,2-0,5 Kg/zi, mascată de retenția hidrosalină;

– anorexie, greață, vărsături, meteorism abdominal;

– halenă uremică, limbă „prăjită", sughiț;

– astenie, crampe musculare, hiperreflectivitatea osteo-tendinoasă, stare confuzională, comă;

– tulburări de ritm și de conducere, insuficiență cardiacă congestivă, HTA, pericardită;

– respirația acidotică Küssmaul;

encefalopatie hepatică;
- hipotensiune;
- oligurie;
- sediment urinar normal;
- sodiu urinar < 10 mEq/l (FE Na < 1%);
- lipsă de răspuns la repleţie volemică şi retragerea diureticului.

Fracţia de excreţie a Na (FeNa) în SHR
< 1% – determinare PVC
- < 5 mmHg – azotemie prerenală – corectare hipovolemie;
- > 10 mmHg – SHR – tratament suportiv, shunt, dializă.

> 1% – NTA

La aceşti pacienţi, hipovolemia intravasculară este regulă, fiind precipitată de sechestrarea venoasă mezenterică a sângelui, formarea progresivă a ascitei, de sângerarea gastrointestinală, vărsături, diaree, abuz de diuretice şi vasodilataţie arteriolară periferică.

Cauze precipitante SHR
– droguri / proceduri riscante care afectează funcţia renală în CH +/- ascita: – AINS – demeclociclina – lactuloza – neomicina – aminoglicozidele – paracenteza intempestivă – diureza forţată rapid.

Mecanisme fiziopatologice implicate:

– hiperactivitatea sistemului simpatic – activarea sistemului nervos simpatic, paralel cu scăderea rezistenţei vasculare periferice poate declanşa un proces fiziopatologic asociat cu creşterea presiunii sinusoidale intrahepatice. Ca o consecinţă, se activează baroreceptorii de presiune joasă intrahepatici care determină creşterea stimulilor simpatici eferenţi spre rinichi. Hiperactivitatea simpatică din ciroza hepatică se corelează cu prezenţa ascitei şi diminuează după transplantul hepatic reuşit.

– *encefalopatia hepatică;*

– *endotoxine* – cu efect vasoconstrictor renal potent. Reabsorbţia continuă a endotoxinelor din tractul digestiv în circulaţie determină vasoconstricţie la nivelul microcirculaţiei renale;

– *activarea sistemului renină-angiotensină* – activitatea reninei plasmatice este crescută la pacienţii cu ciroză hepatică, independent de prezenţa sau absenţa sindromului hepatorenal. Cauze – hipoperfuzie renală cu activarea sistemului renină-angiotensină, inactivare incompletă a reninei de către ficatul insuficient;

– *alterarea sistemului kinină-kalicreină* – în sindromul hepatorenal la pacienţi cu dietă hiposodată, nivelurile plasmatice de prekalicreină-prebradikinină sunt cvasinedetectabile. Pacienţii cirotici cu IRA au excreţie urinară scăzută atât de kalicreină, cât şi de prostaglandine PGE_2, comparativ cu cei fără insuficienţă renală, dar cu niveluri crescute de renină şi norepinefrină;

– *prostaglandine, tromboxani şi endotelină* – creşterea producţiei de PG – în condiţiile clinice cu tendinţa la vasoconstricţie renală importantă (ciroză decompensată) – compensează activitatea constrictoare. Vasoconstricţia intrarenală primară din SHR ar fi rezultanta dezechilibrului dintre producţia scazută de PG vasodilatatoare (PGE_2) şi creşterea producţiei de TxA_2. Endotelina plasmatică este crescută în SHR comparativ cu alte cauze de IRA;

– *falşi neurotransmiţători* – în disfuncţia hepatică, feniletilamine hidroxilate înlocuiesc norepinefrina în terminaţiile nervoase şi acţionează ca neurotransmiţători falşi sau relativ inactivi. Eliberarea acestor substanţe poate genera circulaţia hiperdinamică, cu vasoconstricţie renală concomitentă, observată în SHR.

TRATAMENT – este suportiv şi vizează supravieţuirea până la un eventual transplant hepatic reuşit:
- excludere alte dg – IRA, azotemie ER, hipovolemie – PVC Swan Ganz;
- reumplere volemică;
- restricţie de Na şi apă;
- corectare EAB;
- corectare anemie severă;
- tratament encefalopatie;
- reinfuzia ascitei;
- vasodilatatoare – acetilcolina, fentolamina, PGA1 şi PGE, dopamina;
- shunt portocav;
- dializa;
- CVVUF;
- Shunt peritoneovenos LeVeen;
- Transplant hepatic.

IRA la pacienţii cu disfuncţii hepatice poate apărea şi în alte condiţii clinice:

– icter şi IRA (sindrom hemolitic-uremic, leptospiroză, transfuzii incompatibile, malaria falciparum);

– IRA concomitentă cu insuficienţa hepatică acută (supradoză de acetaminofen, bacteriemie, tetraclorură de carbon);

– Glomerulonefrita şi ciroza hepatică (crioglobulinemie, nefropatie cu IgA, nefropatie mem-

branoasă asociată cu hepatita B şi C).

• IRA funcţională indusă de AINS

În condiţii de euvolemie, administrarea de AINS nu produce creşterea creatininemiei. În situaţiile clinice cu activitate vasoconstrictoare crescută (insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza, sindrom nefrotic, hipertensiune, sepsis, depleţie volemică, anestezie, diabet) AINS pot produce IRA funcţională. Boala renală preexistentă predispune, de asemenea, la un declin acut al funcţiei renale.

Caracteristici:

– prezenţa unuia sau a mai multor factori de risc;
– retenţie moderată de sare şi apă, cu câştig ponderal (1-2 kg);
– debit urinar scăzut;
– fracţie de excreţie a Na scăzută (< 1%);
– sediment urinar sărac, necaracteristic;
– reversibilitate promptă după retragerea AINS.

• IRA funcţională indusă de inhibitorii enzimei de conversie (IEC)

IRA survine în condiţiile în care angiotensina joacă un rol determinant în menţinerea RFG: hipovolemie, boala polichistică autosomal dominantă, stenoza bilaterală de arteră renală, insuficienţa cardiacă, ciroza şi nefropatie diabetică. Hiponatremia indusă de diuretice şi afecţiunile renale preexistente sunt factorii majori de risc, iar populaţia vârstnică este mai susceptibilă la IRA din cauza hipovolemiei frecvente şi patologiei aterosclerotice a arterelor renale. IRA este frecvent asimptomatică, nonoligurică, se asociază cu hiperkalemie şi este reversibilă la întreruperea administrării drogului. Creşterea asimptomatică a retenţiei azotate la un pacient tratat cu IEC ridică suspiciunea unei stenoze de arteră renală.

• IRA post-administrare de substanţe de contrast

Substanţele de contrast iodate determină IRA prin vasoconstricţia renală indusă. Factori de risc – vârstnici, deshidratare, DZ sau mielom multiplu, asociere cu AINS, IEC sau alte nefrotoxice. IRA debutează la 1-2 zile de la expunere. Evoluează cu caracteristicile azotemiei prerenale. Agenţii nonionici par a fi mai puţin nefrotoxici la pacienţii cu risc. Prevenirea IRA se face prin menţinerea unei hidratări corecte şi evitarea administrării concomitente de diuretice. Efectul hemodinamic al substanţelor de contrast este mediat de calciu (blocantele de calciu au efect protector). Recuperarea funcţiei renale începe după câteva zile. Un număr de pacienţi rămân dependenţi de dializă.

• Ciclosporina şi tacrolimus

Pot produce o insuficienţă renală doză-dependentă şi mediată hemodinamic la pacienţii cu transplant de organe. Mecanismul principal este creşterea marcată a rezistenţei vasculare renale. Afectarea funcţiei renale diminuă la micşorarea dozelor. Sedimentul urinar este sărac, iar necroza tubulară acută este o excepţie;

• Boala ateroembolică

IRA apărută după chirurgie cardiovasculară, afectare a intimei aortice induse de angiografie sau după administrarea IV de streptokinază ridică suspiciunea de boală ateroembolică drept cauză a IRA. Ocazional, boala poate apărea spontan. Se caracterizează prin detaşarea de plăci de aterom de pe suprafaţa intimală a vaselor mari, care ajung distal şi realizează ocluzia arterelor mici sau a arteriolelor renale mari. Se mai pot forma emboli din cristale de colesterol sau microemboli de la suprafaţa plăcilor ulcerate. Microembolii de la nivelul intestinului sau pancreasului pot determina dureri abdominale. Examenul clinic poate arăta insuficienţă vasculară periferică, sindrom de degete albastre sau *livido reticularis.* Bioumoral – VSH crescut, eozinofilie şi hipocomplementemie. Debutul şi semnele clinice pot fi confundate cu poliarterita nodoasă, vasculitele alergice, endocardita bacteriana subacută sau mixomul atrial stâng. Examenul histologic al pielii, muşchilor sau rinichiului arată microcristale de colesterol intravasculare. Evoluţia este frecvent spre IR progresivă. Se descriu forme uşoare, cu recuperare funcţională. Nu există tratament specific. Prevenirea bolii presupune evitarea procedurilor invazive la pacienţii cu ateroscleroză sistemică.

B. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ INTRINSECĂ (NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ, NEFROPATIA VASOMOTORIE – IRAI, NTA)

Este produsă de ischemie sau nefrotoxice, frecvent asociate.

1. Hipoperfuzia renală prelungită – determină continuarea transformărilor adaptative la nivel renal care au fost prezentate la IRA funcţională. Evoluţia este gradată, în funcţie de durata şi intensitatea deficitului de flux plasmatic renal:

Hipoperfuzia medulară – (sindrom intermediar); sinonime: necroză tubulară acută incompletă, incipientă sau parţială, caracterizată de debit urinar variabil; concentraţia urinară scăzută; RFG = 20-60 ml/min; reversibilitate în 1-3 zile.

Ischemia medulară – necroza tubulară acută (NTA)

a) IRA nonoligurică
– debit urinar > 400 ml/zi; izostenurie; RFG = 2 – 25 ml/min;
– reversibilitate în 1-2 săptămâni.

b) IRA oligurică
– debit urinar < 400 ml/zi; izostenurie; RFG = 0 – 20 ml/min;
– reversibilă în 2 – 3 săptămâni.

Ischemia corticală
– generează necroză corticală:

a) incompletă – oligoanurie/anurie; RFG = 0 – 5 ml/min (0 în anurie);
– reversibilitate imprevizibilă.

b) completă – de obicei, ireversibilă. Produce necroza corticală, cel mai frecvent întâlnită în complicații severe ale sarcinii (abruptio placentae, avort septic), coagulare diseminată intravasculară, șoc.

2. Nefrotoxicitatea

• Datorită funcției de excreție a deșeurilor și a irigației sanguine bogate, rinichiul este expus la concentrații crescute de substanțe, de două-trei ori mai înalte decât în alte țesuturi. Celulele tubulare renale sunt prima țintă pentru medicamente, solvenți, metale grele și alte toxice exogene sau endogene.

• Insuficiența renală acută nefrotoxică este, de obicei, reversibilă; poate fi prevenită sau corectată, după îndepărtarea agentului cauzal.

• Gradul de afectare este strâns legat de concentrația toxicului și durata expunerii, precum și de factorii predispozanți și determinanții genetici ai gazdei. Sindroamele renale produse de medicamente – disfuncția tubulară (litiu), necroza papilară (analgezice) sau nefrita interstițială (alergie medicamentoasă) se găsesc între cauzele IRA.

C. NEFRITA TUBULOINTERSTIȚIALĂ ACUTĂ (NTIA)

Scăderea RFG se datorează inflamației acute interstițiale, produse prin mecanism imun; apare după administrare de medicamente, în infecții, în sindroamele infiltrative din leucemii, limfoame, sarcoidoză. Febra, rashul, artralgiile, limfadenopatia și eozinofilia sugerează NTIA ca afecțiune cauzală a sindromului de IRA. Eozinofiluria și scintigrafia renală cu Gallium – 67 pozitivă sunt elemente caracteristice NTIA. Diagnosticul de certitudine este dat de puncția biopsie renală.

D. GLOMERULONEFRITA ȘI VASCULITELE VASELOR MICI

Rata filtrării glomerulare scade prin inflamație glomerulară sau vasculară. Glomerulonefritele din boli sistemice (vasculite necrotizante, colagenoze) și cele postinfecțioase pot debuta cu IRA. Febra, manifestările extrarenale și sedimentul urinar de tip nefritic/nefrotic permit orientarea către una dintre aceste etiologii. PBR tranșează diagnosticul.

E. BOALA ACUTĂ RENOVASCULARĂ

Determină scăderea RFG prin obstrucția arterei renale, la pacienți cu rinichi unic sau atunci când se produce bilateral.

F. AZOTEMIA POSTRENALĂ

Scăderea RFG este determinată de creșterea presiunii intratubulare și vasoconstricția renală secundară, produsă prin intermediul AGTII și al TxA_2.

Pentru diagnosticul de obstrucție postrenală pledează antecedentele de infecții urinare recurente simptomatice, litiaza, anuria brusc instalată, alternanța anurie/poliurie, istoricul de boală pelvină sau retroperitoneală, tumori, iradiere abdominală, chirurgia pelvină.

FIZIOPATOLOGIA IRA

1. Modificările celulare din IRA

Leziunile variază de la modificări minime până la necroza tubulară acută, cea mai constantă leziune fiind alterarea microvililor din TCP, în special în segmentele sale terminale, S2 și S3. Expresia leziunilor minime este reprezentată de azotemia extrarenală, în faza sa inițială. Persistența ischemiei produce alterări degenerative la nivelul celulelor tubulare, necroze, obstrucție tubulară prin cilindri formați din celule necrozate și detritusuri celulare. Traducerea clinică este oligoanuria; leziunile tubulare sunt difuze, cuprind și TCD și tubul colector.

Se descriu 3 faze ale modificărilor celulare: faza de inițiere (lezională), faza de stare și faza de remisiune (convalescență).

a. Faza de inițiere durează câteva ore și este caracterizată de modificări marcate ale hemodinamicii și funcției renale. Afectarea hemodinamică se datorează alterărilor vasculare (reversibile), dar cel mai dramatic aspect este reprezentat de leziunea celulară renală predominant tubulară, cu dezechilibru metabolic consecutiv.

b. Faza de stare se instalează în momentul în care aceste procese se echilibrează, iar hemodinamica renală se adaptează la noile condiții. Durează zile sau săptămâni și se suprapune peste procesele de vindecare. Această stare este caracterizată prin funcția renală deficitară.

c. Faza de remisiune este caracterizată de proliferarea intensă a celulelor viabile restante, cu scopul de a repopula tubii afectați, precum și de diferențierea acestor celule, pentru a restabili funcția renală. Răspunsul reparator este influențat de o varietate de factori: factorul epidermal de creștere, factorul de creștere insulin-like (IGF-1), factorul de creștere hepatocitară și factorul de creștere TGF-a; intervin și AGT II, nucleotidele adenilate și tiroxina care, de asemenea, pot declanșa sau întreține proliferarea celulară.

2. Alterări metabolice implicate în leziunea celulară: depleția de ATP; acumularea intracelulară de Ca; generarea de radicali liberi de oxigen; activarea fosfolipazei, cu alterarea lipidelor membranare; disfuncție citoscheletală; alterarea polarității celulare; activarea proteazelor. Aceste mecanisme sunt interdependente.

a. Diminuarea depozitelor de ATP este o consecință directă atât a hipoxiei, cât și a leziunii mitocondriale. După întreruperea fluxului sanguin, depozitele de ATP scad în câteva minute, cu acumulare de ADP și AMP. Urmează balonizarea progresivă, iar intramitocondrial apar condensări și calcificări secundare dezorganizării membranare, cu disfuncție mitocondrială severă. Depleția de ATP este cauza alterării transportului ionic și a capacității de regenerare a celulelor ischemice. Remisiunea IRA se corelează strâns cu refacerea nivelului de ATP, administrarea de ATP sau analogi scurtând evoluția IRA.

b. Incapacitatea de menținere a homeostaziei calciului este una dintre consecințele cele mai importante ale depleției de ATP. Acumularea intracelulară a Ca în absența substratului energetic suficient determină alterarea mitocondriilor, cu afectarea în continuare a metabolismului energetic. În plus, calciul activează fosfolipazele și proteazele, contribuind la leziunea celulară. Activarea fosfolipazelor, prin alterarea compoziției lipidelor membranare, crește permeabilitatea celulară și întreține cercul vicios al influxului de Ca, leziunii mitocondriale și deficitului de ATP.

c. Radicalii liberi de oxigen sunt implicați în leziunea celulară din IRA. Defosforilarea ATP produce AMP, metabolizat ulterior de 5-nucleotidază la adenozină, transformată apoi în inozină și hipoxantină. Hipoxantina este transformată în xantină sub acțiunea xantinoxidazei, cu cedarea unui electron oxigenului molecular și formare de radical superoxid; această reacție se produce în timpul reperfuziei postischemice. În prezența fierului, superoxidul este redus la hidrogen peroxid și la radicalul hidroxil.

Radicalii liberi de oxigen determină peroxidare lipidică, cu creșterea consecutivă a permeabilității membranare, oxidarea grupărilor sulfhidril de pe moleculele proteice, depolimerizarea polizaharidelor și degradarea ADN

d. Leziunea ischemică dezorganizează arhitectura celulară. Depolimerizarea microfilamentelor de actină afectează interacțiunile dintre celule și determină pierderea polarității celulei epiteliale. Na^{+}/K^{+}-ATP-aza trece din membrana bazolaterală la nivel apical, împiedicând reabsorbția sodiului. Alături de depleția de ATP, acest lucru poate explica parțial excreția fracționată crescută a Na din IRA.

Mecanisme implicate în injuria celulară ischemică:
- depleția de ATP;
- alterarea citoscheletului;
- creșterea concentrației intracelulare de calciu;
- leziuni membranare plasmatice și celulare;
- edem celular;
- activarea fosfolipazelor, proteazelor și endonucleazelor;
- creșterea producției de oxid nitric;
- formarea de cilindri;
- corecția acidozei intracelulare în timpul reperfuziei;
- creșterea producției de specii reactive de oxigen;
- mecanisme leucocit – dependente.

Factori de protecție/rezistență la anumite tipuri de leziune renală:
- disponibilitatea ATP din surse anaerobe (glicoliza);
- temperatura scăzută;
- depozitele intracelulare de glicină;
- mecanismele de apărarea antioxidante;
- proteinele de șoc termic;
- derivate sfingolipidice (ceramida);
- heme oxigenaza / feritina;
- alfa – MSH;
- inhibitori de kinaza ciclin – dependenți (p21).

3. Mecanismele disfuncționalității renale

a. Activarea feedback-ului tubuloglomerular
Ischemia renală reduce reabsorbția fluidelor la nivelul TCP și a tubului drept proximal. Reabsorbția deficitară determină creșterea livrării de solviți către macula densa a tubului distal, care activează un mecanism de semnalizare pentru creșterea tonusului arteriolei aferente și reducerea fluxului sanguin renal. Reducerea RFG închide ansa de feedback; filtrarea și livrarea de solviți către segmentele nefronului distal este mult redusă.

În injuria nefrotoxică, rata fluxului în TCP este invers proporțională cu concentrația de NaCl din macula densa, ceea ce dovedește activarea

mecanismului de feedback tubuloglomerular, care realizează o legătură între fenomenele vasculare și tubulare, explicând de ce un parametru funcțional (RFG) se corelează cu gradul de necroză celulară tubulară în IRA.

b. Vasoconstricția si alte anomalii vasculare intrarenale

Reducerea presiunii de perfuzie renală determină în rinichiul normal dilatație a arteriolei aferente (autoreglare). Prelungirea hipoperfuziei determină leziuni ischemice care alterează autoreglarea fluxului sanguin renal. Mecanismul de feedback tubuloglomerular intervine sinergic. Ambele determină vasoconstricție a arteriolei aferente și accentuarea scăderii RFG. Antagoniștii alfa-adrenergici, prostaglandinele și agoniștii dopaminergici reduc rezistența vasculară renală, cresc fluxul sanguin renal și îmbunătățesc RFG.

Un alt element care intervine este staza vasculară. Se datorează compresiei vasculare prin edem interstițial, pierderii de apă prin creșterea permeabilității vasculare cu hemoconcentrație consecutivă sau creșterii adezivității leucocitare la endoteliul vascular. Creșterea aportului de oxigen (vasodilatatoare) sau reducerea consumului de oxigen (inhibitori de transport sau protectori metabolici) protejează celulele tubulare de injuria hipoxică. Astfel, sunt explicate efectele benefice ale administrării de furosemid sau manitol (reduc necesarul de oxigen prin inhibiția reabsorbției active de NaCl).

Anomalii vasculare în IRA:
– edem endotelial și leziune, creșterea producției endoteliale de vasoconstrictoare, alterarea ralaxării vasculare endoteliu – dependentă;
– promovarea aderenței leucocitare la endoteliul lezat și infiltrarea leucocitară consecutivă;
– sensibilitate crescută la vasoconstrictori;
– sensibilitate crescută la stimularea nervoasă;
– creșterea tonusului vascular;
– alterarea autoreglării.

c. Modificările permeabilității glomerulare

Suprafața filtrantă glomerulară este dependentă de tonusul celulelor mezangiale; creșterea concentrațiilor de AGT II și vasopresină în IRA contribuie la alterarea filtrării, prin reducerea suprafeței capilare glomerulare.

d. Retrodifuziunea filtratului glomerular

Celulele tubulare necrozate se desprind și lasă în urmă o membrană bazală alterată. O mare parte din cantitatea de filtrat glomerular retrodifuzează către circulație la acest nivel, scăzând cantitatea de urină definitivă.

e. Obstrucția tubulară

Distrugerea microvililor din marginea în perie determină deformarea și proeminarea membranei apicale în lumen, iar detritusurile se agregă cu proteina Tamm-Horsfall, cu formare de cilindri care obstruează temporar lumenul tubular. Efectul protector al administrării de furosemid sau manitol se datorează și prevenirii obstrucției tubulare.

MECANISMELE FUNCȚIONALE ȘI LEZIONALE ÎN NTA:
– răspunsuri hemodinamice aberante;
– injurie celulară subletală;
– injurie celulară letală;
– formarea de cilindri;
– căile leucocitic – dependente.

ANOMALII ELECTROLITICE, ACIDO-BAZICE, METABOLICE

Retenția hidrosalină, hiponatremia, hiperkalemia

Retenția hidrică este secundară incapacității rinichiului de a elimina apa, la care se adaugă uneori hipoalbuminemia. Poate fi responsabilă de edem pulmonar, edem cerebral și hiponatremie. Uneori, cauza este iatrogenă. Hiponatremia se însoțește de astenie, obnubilare, convulsii.

Hiperkalemia poate fi letală; la un bolnav cu IRA, nivelul kalemiei este mai important pentru clinician decât ureea sanguină! Nivelul kalemiei crește zilnic cu mai puțin de 0,5 Emq/l; creșterile zilnice superioare cifrei 0,5 Emq/l sunt caracteristice insuficienței renale acute hipercatabolice. Modificările EKG încep să apară la valori mai mari de 5,5 Emq/l: unde T ascuțite și scurtarea intervalului QT. La valori ale kalemiei de 6,5-7,5 Emq/l, complexul QRS se deformează și înglobează unda T, unda P scade în amplitudine, intervalul PR este prelungit și conducerea atrioventriculară este încetinită. Apar tulburări de ritm: tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară urmate de asistolă. Și tulburările neuromusculare sunt paralele cu nivelul kalemiei: parestezii; hiporeflexie; paralizie flască ascendentă, care poate produce insuficiență respiratorie.

Retenția hidrică dispare după reluarea diurezei. Hiperkalemia nu există la bolnavi care au diureza păstrată; acidoza metabolică severă accentuează hiperkalemia.

Acidoza metabolică

Imposibilitatea eliminării substanțelor acide de către rinichiul insuficient determină acidoză me-

tabolică; aceasta poate fi compensată (pH sanguin normal) prin hiperventilaţie, dar de regulă, este decompensată (pH sanguin sub 7,35). În IRA hipercatabolică acidoza metabolică este severă şi impune instituirea de urgenţă a tratamentului prin mijloace de epurare extrarenală. Se pot adăuga alte cauze de acidoză, aşa cum se întâmplă în diabetul zaharat decompensat, stările toxicoseptice. Respiraţia Küssmaul apare în acidozele severe. Marele risc al afecţiunilor bronhopulmonare concomitente este dat de agravarea brutală a acidozei prin imposibilitatea compensării prin hiperventilaţie.

Acidoza metabolică produce depresie miocardică, exacerbează hiperkalemia, creşte catabolismul proteinelor, creşte rezistenţa la insulină. Singurul efect benefic îl reprezintă creşterea fracţiunii ionizate a calciului, ceea ce face ca, în pofida hipocalcemiei, bolnavii cu IRA să nu prezinte tetanie. Crize tetaniforme pot surveni după administrarea de bicarbonat i.v.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia

Hipocalcemia şi hiperfosfatemia se instalează după a 2-a zi de la debutul anuriei. Scăderea RFG produce hiperfosfatemie (de obicei, sub 8 mg%), care este răspunzătoare de hipocalcemie. Hipocalcemia din IRA mai are drept cauze creşterea rezistenţei osoase la acţiunea PTH şi scăderea nivelului seric al 1-25 $(OH)_2$ vitamina D. De regulă, hipocalcemia nu scade sub 6,5 mg %. Hipocalcemie severă întâlnim în rabdomioliză, sindromul de liză tumorală, pancreatita acută; în aceste afecţiuni hipocalcemia se produce prin depunerile masive de calciu în ţesuturile necrozate.

Hipermagneziemia este regulă, dar de mică intensitate şi, în mod obişnuit, asimptomatică. Antiacidele şi laxativele care conţin magneziu vor fi contraindicate la bolnavii anurici.

DIAGNOSTIC POZITIV

Criterii de diagnostic:

– creşterea concentraţiei ureei sanguine (frecvent în azotemia extrarenală);

– creşterea concomitentă a ureei şi creatininei serice (valorile normale pentru uree sunt de 20-45 mg/dl, iar pentru creatinină 0,6-1,3 mg/dl); nivelul seric al creatininei trebuie interpretat în concordanţă cu masa musculară a bolnavului. Sunt utile formulele de calcul pentru RFG şi clearance-ul creatininei:

1. Formula Cockroft-Gault (valabilă pentru o funcţie renală stabilă):

RFG = [140 - vârsta (ani)] x Greutate (kg) / creatinina(mg/dl) x 72 (pentru bărbaţi); la femei, se aplică o corecţie de 0,85 la valoarea obţinută prin formula dată.

2. Clearance-ul pentru creatinină – oferă o estimare mai bună a RFG şi poate fi aproximat prin formula:

Clcr = Cr ur (mg/dl) x vol ur (ml/24 h) / cr serică (mg/dl) x 1440 min.

Valori normale pentru Clcr: 97 – 137 ml/min pentru bărbaţi şi 88 – 128 ml/min pentru femei.

– oliguria – definită ca reducerea debitului urinar sub 400 ml/zi.

Diagnostic diferenţial – se impune excluderea unei afecţiuni renale preexistente cu insuficienţă renală cronică. În IRC, anamneza decelează simptome vechi de tipul nicturiei, hematuriei etc. sau stare generală modificată, cu valori ale retenţiei azotate crescute la determinări anterioare, cu anemie normocromă şi normocitară (se poate întâlni şi în IRA, la pacienţii cu sindrom hemolitic uremic sau alte boli care evoluează cu anemie hemolitică) şi dimensiuni reduse ale rinichilor la examinarea echografică (sub 10 cm ax longitudinal, parechim redus), dar există situaţii în care rinichii au dimensiuni cvasinormale şi disfuncţie cronică (nefropatia diabetică, amiloidoza, boala polichistică renală autosomal dominantă, nefropatia din hipertensiunea malignă).

Depinzând de etiologia, severitatea şi rapiditatea instalării injuriei renale, bolnavul se poate prezenta la medic cu diverse acuze şi modificări obiective.

Evoluţia simptomatologiei poate fi împărţită în trei faze, cu modificări bioumorale specifice:

1. Faza preanurică (de debut)

– tablou clinic dominat de simptomele şi semnele bolii de bază:

– oligurie-anurie; mult mai rar IRA evoluează cu diureză conservată;

– scăderea concentraţiei ureei urinare;

– creşterea valorilor retenţiei azotate.

2. Faza anurică (de stare)

– oligoanurie;

– semnele şi simptomele bolii de bază ;

– pierdere ponderală 0,2-0,5 Kg/zi, mascată de retenţia hidrosalină;

– anorexie, greaţă, vărsături, meteorism abdominal;

– halenă uremică, limbă „prăjită", sughiţ;

– astenie, crampe musculare, hiperreflectivitatea osteo-tendinoasă, stare confuzională, comă;

– tulburări de ritm şi de conducere, insuficienţă cardiacă congestivă, HTA, pericardită;

– respiraţia acidotică Küssmaul;

– manifestări hemoragipare.

3. Faza poliurică (de reluare a diurezei)

– se instalează după o durată medie de 10 zile de oligoanurie (mai scurtă în IRA prerenală, mai lungă în nefropatii) sau nu se instalează niciodată (ex. IRA prin necroză corticală bilaterală);

– creșterea diurezei – volumul urinii se dublează de la o zi la alta, până la o poliurie ce poate depăși 5 litri/zi;

– retenția azotată continuă să crească în primele zile după reluarea diurezei, apoi scade, paralel cu creșterea capacității tubilor de a concentra urina;

– diselectrolitemiile sunt majore și impun o supraveghere zilnică ionogramă+EKG;

– manifestări hemoragipare deseori cu risc vital;

– pierdere ponderală evidentă și paralelă cu poliuria;

– capacitatea funcțională a rinichiului revine la normal după 3-12 luni.

Destul de frecvent, bolnavul este menținut în viață prin mijloace de epurare extrarenală fără a avea certitudinea etiologiei sindromului de insuficiență renală acută; evoluția ulterioară – posibila reluare a diurezei, scăderea valorilor retenției azotate – ne poate permite reluarea investigațiilor, în vederea precizării diagnosticului etiologic.

Boala primară

La pacienții la care IRA apare în cursul spitalizării pentru alte afecțiuni, punctul de plecare al investigării cauzelor probabile ale IRA este reprezentat de o scurtă trecere în revistă a cazului clinic:

• de când este internat pacientul, boala primară care a determinat spitalizarea, boli coexistente, funcția renală și cardiacă, starea volemică, starea de nutriție anterior instalării IRA;

• stabilirea aproximativă a momentului instalării IRA și relația ei temporală cu eventuale evenimente din cursul internării sau cu medicația administrată (cu atenție deosebită asupra drogurilor potențial nefrotoxice, dozelor, duratei terapiei);

• procedurile diagnostice efectuate și relația lor temporală cu instalarea IRA; ex. IRA după substanțe de contrast apare la 24-48 de ore după administrare; IRA apărută la 2 săptămâni după o UIV nu este produsă prin efectul substanței de contrast;

• studierea foii de observație a pacientului: variațiile zilnice ale greutății corporale, ale diurezei; bilanțul aportului și pierderilor de lichide, modul de administrare parenteral/oral al fluidelor; variația parametrilor paraclinici; medicație; proceduri diagnostice;

• la pacienții la care IRA a survenit postoperator: tipul de anestezie, durata intervenției chirurgicale, cantitatea de sânge pierdut intraoperator, cantitate și tip de fluide administrate intraoperator, medicamente administrate postoperator, diureză.

Anamneză, examen clinic

• Boli renale preexistente, intervenții pe tractul urinar, istoric de simptome evocatoare de o afecțiune renală (colici renale, eliminări de calculi, infecții de tract urinar, afecțiuni ale prostatei);

• Antecedente de boală cardiacă, pulmonară, vasculară, HTA, hepatică sau gastrointestinală, care ar putea predispune la dezvoltarea unei IRA.

Obiectivele examenului clinic:

1. aprecierea stării de hidratare a bolnavului – deshidratare: modificări ortostatice ale presiunii arteriale, tahicardie, mucoase uscate, absența transpirației axilare; hiperhidratare: jugulare turgescente; galop; raluri pulmonare bilaterale; ascită, edeme, anasarcă;

2. detectarea unei posibile obstrucții – prostată mărită, masă cervicală sau pelvină; vezică urinară palpabilă;

3. evidențierea semnelor clinice de boală sistemică – examinarea fundului de ochi pentru decelare de exsudate, hemoragii, edem papilar, pete Roth, embolusuri de colesterol; examinarea cutanată și a fanerelor pentru peteșii, hemoragii, rash, urticarie, exfoliații, telangiectazii, calcificări digitale; echimoze abdominale.

Atenție deosebită la simptome/semne evocatoare ale depleției relative sau absolute de volum extracelular: hipotensiune ortostatică (prin exces de medicamente hipotensoare, diuretice sau prin afecțiuni vasculare), edeme ale membrelor inferioare, ascită, pleurezie, ileus paralitic. La pacienții critici, datele sunt adesea neconcludente și este necesară montarea unui cateter Swan-Ganz, pentru monitorizarea DC și a presiunilor intracardiace.

Diureza

• anuria brusc instalată sau fluctuațiile mari ale diurezei sugerează o cauză postrenală de IRA și impun montarea de urgență a unei sonde uretrale. Anuria nu este regulă în IRA obstructive: o obstrucție ureterală incompletă poate duce la IRA cu diureză păstrată; ecografia renală evidențiază în acest caz hidronefroză, fiind prima procedură paraclinică de efectuat în IRA a căror cauză nu poate fi decelată din istoric; în obstrucțiile complete instalate brusc, sistemul colector nu are timp să se dilate și hidronefroza este absentă. **Deci, absența**

hidronefrozei nu exclude o cauză postrenală de IRA;

• oliguria (scăderea diurezei sub 400ml/24 ore) nu este regulă în IRA; frecvenţa IRA cu diureză păstrată (peste 800ml/zi) – sau IRA nonoligurică variază între 25 şi 80% din totalul IRA; apare mai frecvent după administrarea de aminoglicozide, cisplatinium, substanţe de contrast, în rabdomioliza, arsuri, în chirurgia cardiovasculară.

Examenul urinei

• o densitate urinară peste 1020 la un pacient oliguric indică o cauză prerenală de IRA (mecanismele de concentrare urinară sunt intacte);

• un pH urinar sub 5,5 este mai frecvent în azotemia prerenală; în IRA postrenală, există un defect de acidifiere urinară maximă şi pH-ul urinar nu poate fi scăzut sub 6;

• un stick-test rapid cu ortotoluidină poate evidenţia sânge în urină; în absenţa eritrocitelor în sediment, este sugestiv pentru mioglobinurie;

• în necrozele tubulare acute, proteinuria este redusă; o proteinurie importantă – predominând albumina – apare în afecţiuni glomerulare;

• glucozuria, în absenţa hiperglicemiei, arată afectarea TCP prin medicamente nefrotoxice;

• sediment urinar cu eritrocite dismorfice şi cilindrii eritrocitari – în glomerulopatii;

• prezenţa de numeroase leucocite + eritrocite + numeroşi cilindri epiteliali + rari cilindri celulari – în inflamaţiile tubulointerstiţiale, infecţiile de tract urinar;

• hematuria microscopică + numeroase cristale – în obstrucţiile intraureterale sau intratubulare prin compuşi exo- sau endogeni;

• un sediment urinar sărac, cu câteva celule şi rari cilindri hialini poate apărea în IRA prerenale sau postrenale (de alte cauze decât litiaza);

• afectare vasculară: densitate > 1020 în afectare preglomerulară; pH < 6; proteine: urme fine; sediment: hematii, cilindri eritrocitari;

• Afectare interstiţială: densitate 1010; pH 6-7; proteine: urme fine; sediment: leucocite, cilindri leucocitari, eozinofile, hematii, celule epiteliale tubulare;

• Necroză tubulară acută: urină maronie; densitate 1010; pH 6-7; proteine: urme fine; sânge: prezent; sediment: hematii, leucocite, celule epiteliale tubulare, cilindri epiteliali şi pigmentari;

• Intoxicaţie cu etilenglicol – necroză tubulară acută, plus cristale de oxalat de calciu, inclusiv intracelulare;

• Nefropatie urică acută – asemenea necrozei tubulare acute, plus cristale de acid uric.

Indicii urinari

Dau informaţii asupra integrităţii nefronilor şi permit diferenţierea rapidă a unei IRA prerenale de o necroză tubulară acută (NTA); orientează practicianul asupra primelor decizii terapeutice.

	IRA prerenală	IRAI
Osmolaritatea urinei (mOsm/kg H_2O)	> 500	< 350
Na urinar (mmol/L)	< 20	> 40
Uree urinară/uree sanguină	> 8	< 3
Creatinină urinară/creatinină sanguină	> 40	< 20
Index de insuficienţă renală	< 1	> 1
Excreţia fracţionată de Na	< 1	> 1

INDEX DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ (IIR)

$$IIR = \frac{Na_{urină}\,(mEq/l) \cdot creatinina_{ser}\,(mg/dl)}{creatinina_{urină}\,(mg/dl)} \cdot 100$$

FRACŢIA DE EXCREŢIE A Na

$$FE_{Na} = \frac{Na_{urină}\,(mEq/l) \cdot creatinina_{ser}\,(mg/dl)}{Na_{ser}\,(mEq/l) \cdot creatinina_{urină}\,(mg/dl)} \cdot 100$$

Aceşti indici sunt doar orientativi; există pacienţi cu valori situate între cele de mai sus. Mai mult, indici tipici de IRA prerenală nu exclud cu certitudine o IRAI; de exemplu, pacienţii cu IRA după substanţe de contrast, din rabdomioliză sau după arsuri au excreţie fracţionată a sodiului extrem de mică şi Na urinar mult scăzut în faza de debut a IRA, ulterior indicii evoluând către aspectul de IRAI.

IMAGISTICA ÎN IRA

1. Ecografia renală oferă următoarele date: dimensiunile rinichilor; prezenţa sau absenţa calculilor, a chisturilor; prezenţa unor tumori abdominale; existenţa hidronefrozei.

2. Radiografia renală simplă – pentru mărimea rinichilor, calcificări, calculi (mai ales pentru cei ureterali !), colecţii gazoase anormale; este o investigaţie obligatorie.

3. Urografia intravenoasă este interzisă în IRA ! Ea nu oferă date despre etiologia IRA; în plus, poate accentua leziunile existente.

4. Tomografia computerizată nu oferă date în plus în diagnosticul obstrucției, ci doar o mai precisă localizare a acesteia, mai ales în cea de cauză retroperitoneală; este utilă în traumatisme renale, mase renale.

5. Nefrostomie percutană și pielografie anterogradă – pentru localizarea și eliminarea obstrucției.

6. Pielografie retrogradă – pentru localizarea și eliminarea obstrucției.

7. Scintigrafie – pentru fluxul sanguin și funcționalitatea renală; scintigrafie cu Ga67 pentru nefrite interstițiale acute.

8. Arteriografie și venografie – în traumatisme renale, ocluzii vasculare, poliarterită nodoasă, tromboză de venă renală.

9. Biopsia renală – are următoarele indicații: IRA de cauză necunoscută; IRA asociată cu glomerulonefrite, sindrom nefrotic sau vasculite, unde se poate indica tratament „specific"; IRA asociată cu nefropatii interstițiale fără o etiologie precisă; IRA prelungită.

TIPURI DE IRA – PARTICULARITĂȚI

IRA ISCHEMICĂ (IRAI)

A. Cauza – hipoperfuzie renală prelungită, care determină disfuncție tubulară și reducerea RFG. Severitatea IRA este influențată de amplitudinea și durata hipoperfuziei renale, dar nu și de severitatea bolii cauzale. Frecvent, este precedată de o perioadă de azotemie prerenală.

B. Mecanisme fiziopatologice caracteristice:

1. Depleția celulară de ATP – este modificarea principală în IRAI;

2. Leziunea tubulară – este reversibilă; cel mai susceptibil la ischemie este tubul proximal, în special celulele segmentului S3. Modificările structurale ale celulei tubulare determină toate anomaliile funcționale prezentate la capitolul de fiziopatologie a IRA.

C. IRAI poate evolua cu diureză păstrată sau cu oligurie. Forma cu diureză păstrată reflectă o reducere mai puțin severă a RFG, secundară unei leziuni mai limitate. Excreția de deșeuri azotate, apă și electroliți este mai mare decât în formele oligurice. Menținerea unui debit urinar crescut reduce necesarul de dializă impus de hiperkalemie sau hipervolemie și permite un aport nutrițional mai bun.

D. Principii de tratament:

– diferențierea azotemiei prerenale de IRAI, cu corectare rapidă a cauzei determinante;

– evitarea substanțelor cu potențial nefrotoxic: AINS, substanțe de contrast, IEC etc.;

– se va încerca o convertire a IRA oligurică în IRA cu diureză păstrată (forțarea diurezei).

Administrarea de dopamină în doze mici, furosemid și manitol limitează obstrucția tubulară, dacă este făcută precoce.

IRA INDUSĂ DE DROGURI

A. Generalități

Efectul toxic al medicamentelor la nivel renal poate duce la dezvoltarea a trei sindroame: IRA, IRC sau sindrom nefrotic. Nefrotoxicitatea unei substanțe depinde de: doză, durata expunerii, proprietățile sale chimice, particularitățile pacientului (vârstă, status volemic, teren genetic). Diagnosticul pozitiv al nefrotoxicității unui medicament este dat de creșterea creatininei sanguine în timpul administrării acestuia; datorită relației nelineare dintre RFG și creatinina sanguină, în momentul creșterii creatininei sanguine (deci a decelării clinice a efectului nefrotoxic) există deja o reducere importantă a RFG; pierderea funcției renale poate să fie detectată doar când 40-50% din NFA au fost pierduți.

La bolnavii care vor primi medicamente cu potențial nefrotoxic este necesară, înainte de începerea tratamentului, evaluarea funcției renale și monitorizarea ei în timpul tratamentului, evitarea factorilor de risc asociați (hipovolemie, alte droguri nefrotoxice etc.).

B. Etiologie

Cauzele IRA prin droguri pot fi clasificate în: prerenale/hemodinamice; intrarenale; postrenale/obstructive.

1. IRA prerenală poate apărea prin mai multe mecanisme:

– ciclosporina A, substanțele de contrast, amfotericina B – produc vasoconstricție renală intensă, cu scăderea FSR și RFG; efectul nu este direct, ci prin stimularea producției de endotelină și TxA_2. Aceste substanțe pot produce IRA la persoanele cu funcție renală normală;

– AINS produc, de obicei, disfuncție hemodinamică renală la persoanele cu perfuzie renală compromisă anterior (bolnavii cu depleție vole-

mică, insuficiență cardiacă, boli renale preexistente). Ele scad sinteza de PG prin inhibarea ciclooxigenazei; acest efect cupeaza adaptarea care menținea FSR și RFG, prin vasodilatația dată de PG;

– IEC pot precipita IRA la bolnavii cu anomalii preexistente ale vascularizației renale: insuficiență cardiacă în tratament cu diuretice, stenoză bilaterală de arteră renală, stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional/anatomic, bolnavi cu ateroscleroză și nefroscleroză. IEC scad conversia AGT I în AGT II; AGT II este vasoconstrictor potent, crescând rezistența vasculară periferică (RVP) și producând vasoconstricție preferențială pe arteriola eferentă, cu menținerea RFG atunci când fluxul sanguin renal este compromis. IEC produc IRA prin scăderea RVP și, concomitent, scăderea gradientului de presiune hidrostatică glomerulară, prin scăderea rezistenței în arteriola eferentă.

IRA prerenală este de obicei reversibilă, după oprirea medicamentelor.

2. IRA prin mecanisme intrarenale

– NTA apare după medicamente excretate în principal pe cale renală: aminoglicozide, amfotericină B, cisplatinium, care au efect toxic direct asupra celulelor tubulare renale. IRA este nonoligurică la debut; dacă nu este diagnosticată și se continuă administrarea medicamentului, apare IRA oligurică. Examenul de urină evidențiază proteinurie mică, celule epiteliale tubulare, cilindri necelulari. Oprirea medicamentului nefrotoxic duce la recuperarea lentă – dar completă – a funcției renale. Excepție fac substanțele toxice tubulare administrate repetat, care pot duce la IRC.

– NIA este produsă de medicamente cu efect inflamator la nivel renal: peniciline, cefalosporine, sulfonamide, rifampicină, antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS), ciprofloxacin. Se caracterizează prin infiltrat cu celule inflamatorii la nivelul interstițiului renal, scăderea RFG și a FSR. Clinic, apar semne de hipersensibilitate: rash, artralgii, febră. Examenul de urină conține hematii, leucocite, cilindri celulari și proteinurie de tip tubular, uneori și eozinofilurie (nu este patognomonică). Întreruperea medicamentului permite recuperarea funcției renale; administrarea de corticoizi grăbește recuperarea.

3. IRA postrenală (obstructivă)

Obstrucția produsă de medicamente se produce: intratubular, intraureteral sau prin obstrucție extrinsecă (fibroză retroperitoneală). Acyclovirul precipită la nivelul lumenului tubular; în nefropatia analgetică poate apărea IRA obstructivă, prin obstrucție ureterală cu țesut papilar necrozat; metisergida produce fibroză retroperitoneală.

C. Medicamente ce produc IRA

1. Antibiotice

a. Aminoglicozidele sunt cauza cea mai frecventă de IRA medicamentoasă la spitalizați; aproximativ 20% din bolnavii care primesc aminoglicozide dezvoltă IRA. Se leagă în proporție foarte mică de proteinele serice; sunt filtrate liber la nivel glomerular și excretate numai pe cale renală; se acumulează în cortexul renal, atingând saturația la 30 de zile de la începerea tratamentului; acumularea în celulele tubulare este toxică și produce IRA; mecanismul celular exact este necunoscut.

Clinic, creșterea ureei și creatininei sanguine apare la 5-7 zile de la începerea tratamentului sau mai devreme, dacă există factori de risc asociați. Creșterea azotemiei este precedată de scăderea capacității de concentrare urinară, manifestată prin poliurie; sumarul de urină prezintă proteinurie mică, cilindri necelulari și celule epiteliale tubulare. Întreruperea antibioticului duce la recuperarea lentă a funcției renale (datorită acumulării aminoglicozidului în cortexul renal).

Factorii de risc ai nefrotoxicității aminoglicozidelor: durata > 10 zile a tratamentului; depleție de volum; boli renale preexistente; hipopotasemie; vârste înaintate; tratament concomitent cu alte medicamente nefrotoxice.

La bolnavii cu acești factori de risc, este necesară monitorizarea volemiei, a electroliților serici. Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor scade în ordinea: gentamicină, amikacină, tobramicină.

b. Cefalosporinele

Dau rar IRA fie prin NTA, fie prin NIA. Cel mai frecvent implicate sunt cefaloridina și cefalotina – administrate în doze mari. Combinarea lor cu aminoglicozide sau furosemid le crește nefrotoxicitatea.

c. Alte antibiotice

• Tetraciclinele induc IRA la bolnavii cu insuficiență renală preexistentă, în principal prin efectul lor antianabolic, dar și prin nefrotoxicitate directă.

• Demeclociclina, care produce diabet insipid nefrogen, utilizată în sindromul de secreție inadecvată de ADH, dă frecvent IRA, mai ales în ciroza hepatică.

• Sulfonamidele produc IRA prin mai multe mecanisme: scad clearance-ul creatininei prin competiție cu secreția acesteia, dar produc și nefrită interstițială și cristalurie.

• Este descrisă nefrita interstițială după administrare de chinolone.

d. Amfotericina B: nefrotoxicitate direct proporțională cu doza administrată. Efectele adverse

la nivel renal sunt mediate prin 2 mecanisme:

– vasoconstricţie renală cu scăderea RFG;

– legarea de membranele celulare cu lezarea integrităţii şi permeabilităţii lor

e. Acyclovirul administrat per os nu este nefrotoxic. Administrarea i.v. în doze mari (500 mg/mp) poate produce IRA. Este secretat la nivel tubular, concentrându-se în rinichi; produce IRA prin precipitarea medicamentului insolubil şi prin obstrucţia lumenului tubular. Sumarul de urină evidenţiază: hematii, leucocite, cristale birefringente aciforme. IRA este reversibilă la oprirea tratamentului.

2. Substanţe de contrast

Factorii de risc asociaţi cu apariţia IRA după substanţe de contrast sunt: boli renale preexistente, diabet zaharat, depleţie volemică, doză mare de substanţă de contrast, mielom multiplu, vârstă peste 60 de ani, administrarea concomitentă a altor nefrotoxice. Agenţii de contrast neionici şi cu osmolaritate joasă au nefrotoxicitate mai mică. IRA se datorează efectului vasoactiv al substanţelor de contrast: iniţial, produc vasodilataţie renală, urmată de vasoconstricţie intensă şi persistentă; faza vasoconstrictoare este determinată fie de scăderea producţiei de PG vasodilatatoare, fie de scăderea calciului intracelular. Creşterea retenţiei azotate apare la 24 de ore de la administrarea substanţei de contrast şi este însoţită de oligurie; sumarul de urină este necaracteristic, Na urinar este scăzut. Diagnosticul se face prin excludere. IRA este tranzitorie, rar fiind necesară dializă. Profilaxia, la bolnavii cu factori de risc, constă în: hidratare parenterală (1-1,5 l glucoză 5% şi soluţie salină izotonă, cu o zi înaintea administrării agentului de contrast), evitarea altor nefrotoxice, doze minime de substanţe de contrast.

Studii de profilaxie specifică a IRA contrast – antioxidanţi

Teofilina 4 – 5 mg/kg iv precontrast +/- 0,4 mg/kg/h sau 800 mg/zi în 2 prize, 2 zile înainte şi 3 zile după.

Nacetilcisteina 600 mg po la 12 ore, 4 prize, prima cu 1 zi înainte.

3. Ciclosporina A

Nefrotoxicitatea CsA se poate manifesta prin 3 sindroame clinice:

– disfuncţie renală acută reversibilă;

– nefrită interstiţială cronică;

– microangiopatie trombotică.

– Nefrotoxicitatea acută a CsA apare în primele 6-12 luni de la iniţierea terapiei; este doză dependentă şi este reversibilă după oprirea tratamentului. Se datorează vasoconstricţiei renale prin stimularea de către CsA a producţiei de TxA_2, endotelină, leucotriene. La bolnavii cu transplant renal, în primul an posttransplant, este necesară diferenţierea dintre nefrotoxicitatea acută a CsA şi rejetul de grefă renală; o creştere lentă a creatininei serice, reversibilă după scăderea dozei de CsA, este sugestivă pentru nefrotoxicitatea ciclosporinică; biopsia renală cu infiltrat inflamator semnifică rejet de grefă.

– Efectul nefrotoxic cronic constă în dezvoltarea fibrozei interstiţiale ireversibile, cu scăderea RFG la bolnavii ce primesc tratament cronic cu CsA. Nefropatia interstiţială cronică se dezvoltă după 6-12 luni de tratament. Histologic, apare fibroză interstiţială medulară focală, atrofie tubulară, modificări arteriolare obliterante; în cazurile avansate: fibroză interstiţială difuză şi fibroză glomerulară segmentară şi focală. Aceste modificări sunt greu de diferenţiat de rejetul cronic. Mecanismul NI cronice produse de CsA este necunoscut; efectul nefrotoxic este direct proporţional cu doza CsA, prezenţa şi severitatea HTA.

– La un număr redus de bolnavi trataţi cu CsA apare o IRA fulminantă, asociată cu trombocitopenie, CID şi microangiopatie trombotică. Modificările histologice sunt asemănătoare celor din sindromul hemolitic uremic. Afectarea grefei renale este ireversibilă şi impune oprirea CsA şi extracţia chirurgicală a grefei.

CsA este metabolizată la nivel hepatic prin intermediul enzimelor microzomiale ale citocromului P450; substanţe care influenţează activitatea acestor enzime pot influenţa metabolismul CsA. Disfuncţia hepatică poate creşte nefrotoxicitatea CsA.

Altele:

– anestezicele fluorurate – obstrucţia tubilor;

– antiulceroasele – NTIA;

– diureticele – NTIA;

– chimioterapicele – obstrucţie sau NTIA;

– interleukina II;

– metalele grele;

– solvenţi organici.

IRA PRODUSĂ DE PIGMENŢI

A. Rabdomioliza

Generalităţi: rezultă din leziuni ale celulelor musculare, cu eliberarea conţinutului lor în sânge şi urină. În ser este crescută creatinkinaza (CK), marker-ul de liză musculară; creşte izoenzima CK-MM caracteristică muşchilor scheletici. Creşterea este maximă la 12-36 de ore de la necroză şi are T 1/2=48 de ore. În rabdomiolizele medii, poate ajunge până la 100.000 UI/l, iar în cele severe, până la 3 mil. UI/l.

• În IRA din rabdomioliză există o creştere disproporţionată a creatininei sanguine faţă de

uree, datorită eliberării de cantități crescute de creatină din mușchi, care este spontan convertită în creatinină.

• Acidul uric sanguin este mult crescut, uneori > 40 mg/dl, datorită transformării în urați la nivel hepatic a purinelor eliberate din mușchi; astfel de hiperuricemii mari nu apar în alte afecțiuni, nici chiar în sindromul de liză tumorală.

• Leziunile severe ale microcirculației sunt însoțite de hipoalbuminemie, datorită sechestrării unor volume mari plasmatice la nivel muscular; uneori, sunt sechestrate și eritrocite și apare scădere acută și severă a hematocritului, fără a se evidenția o sursă de sângerare externă sau intestinală.

• Na urinar este > 20 mEq/l, ceea ce sugerează leziunile tubulare renale.

• Hiperpotasemia severă apare prin eliberarea de cantități crescute de K din mușchii lezați.

• Hipocalcemia – deseori severă (< 3mg/dl) – se datorează hiperfosfatemiei și sechestrării calciului în mușchii lezați.

• Rareori, apare glicozurie la glicemie normală, ca rezultat al leziunilor TCP.

Mecanisme

IRA poate apărea în rabdomiolizele traumatice sau nontraumatice; depleția de volum, hipoperfuzia renală, aciditatea urinii cresc frecvența și gravitatea IRA din mioglobinurie.

Depleția de volum din rabdomioliză determină vasoconstricție renală și scăderea RFG, mediate prin intermediul adenozinei. Există o ipoteză conform căreia pigmenții hemici stimulează eliberarea de endotelină și inhibă eliberarea de oxid nitric; restabilirea volumului plasmatic în rabdomioliză corectează FSR, dar RFG rămâne scăzut. Se produce vasodilatație eferentă cu vasoconstricție aferentă, ceea ce determină scăderea presiunii de ultrafiltrare.

Al doilea mecanism de producere a IRA este precipitarea în tubii distali a cilindrilor pigmentari, cu obstrucție intratubulară; pH-ul urinar acid potențează nefrotoxicitatea mioglobinei, prin stimularea precipitării ei cu proteina Tamm-Horsfall. Deși precipitarea Mb se produce în tubii distali, există și necroză a tubilor proximali, la nivelul cărora se produce endocitoza unor cantități mari de Mb, cu supraîncărcarea proteinelor lizozomale. Alcalinizarea urinei inhibă formarea cilindrilor și necroza tubulară proximală. Endocitoza Mb la nivel proximal se datorează obstrucției intratubulare de la nivel distal. Necroza tubilor proximali este accentuată și de efectul ischemic al pigmenților hemici, a căror endocitoză la acest nivel determină eliberarea din lizozomi de radicali hidroxil. Manitolul previne IRA din mioglobinurie prin prevenirea obstrucției intratubulare produse de cilindri. Asocierea manitolului cu desferioxamina are efect sinergic în profilaxia acestui tip de IRA.

Cauzele rabdomiolizei

• *Traumatice* – suprasolicitare musculară în:
– crush – syndrome;
– arsuri;
– ischemie:
  – obstrucție arterială;
  – compresie.
– altele:
  – crize de grand mal;
  – status astmaticus;
  – delirium tremens;
  – insolație severă.

• *Netraumatice*
– toxine: etanol, monoxid de carbon, alcool izopropilic, etilenglicol, toluen, clorură de mercur, venin de insecte sau șarpe;
– dezordini metabolice: cetoacidoza diabetică;
– coma hiperosmolară;
– hipokaliemia, hipernatremia, hipofosfatemia;
– hipotermia;
– medicamente: heroină, cocaină, codeină, amfetamine, supradozaj de salicilați, LSD, lovastatin, succinilcolina, supradozaj de barbiturice;
– defecte genetice;
– boli infecțioase: tetanos, gangrena gazoasă, Legionella, Shigella, Pseudomonas, Coxackie virus, hepatita, mononucleoza infecțioasă, gripa, sindrom Reye;
– altele:
  – rabdomioliza idiopatică recurentă;
  – polimiozita, dermatomiozita;
  – electrocutarea.

Depleția severă de energie după un exercițiu muscular intens (eforturi fizice violente, repetitive, marș, convulsii generalizate) oprește mecanismele de transport, cu creșterea calciului intracelular care activează enzimele proteolitice, ceea ce duce la liza celulei.

Diagnostic: durere musculară, modificări obiective locale; test cu ortotoluidină pozitiv, fără hematii în urină, sediment urinar cu cilindri granuloși de culoare brună (pigmentari); creșterea creatinfosfokinazei (valori peste 15000-70000 ui/l); creșterea mioglobinei.

B. Hemoliza

IRA din hemoglobinurii prezintă numeroase similarități cu cea din mioglobinurii. Elementul toxic este metHb, care produce vasoconstricție renală și obstrucție intratubulară prin cilindri. pH-ul urinar acid crește riscul apariției IRA prin stimularea conversiei Hb în metHb; alcalinizarea are efect profilactic. Hb produce necroză tubulară proximală, posibil prin aceleași efecte ca și Mb.

Hemoglobinuria apare în hemolizele severe intravasculare. În hemolizele extravasculare, Hb este eliberată în țesuturi, metabolizată în bilirubină,

iar în urină apare doar urobilinogen crescut.

Cauze: transfuzii cu sânge incompatibil; infecții cu mycoplasma (mecanism imun); afecțiuni tratate prin TUR-P (prin absorbția de glicină din patul prostatic); malaria falciparum; medicația antimalarică.

Biologic

– în ser: LDH crescut, creșterea moderată a bilirubinei, hiperpotasemie, haptoglobină serică crescută;

– în urină: cilindri pigmentari, Hb liberă, hematină rezultată din degradarea Hb.

Fiziopatologie

Hb liberă din plasmă se leagă de haptoglobină; când este depășită capacitatea de transport a haptoglobinei, Hb rămâne liberă în circulație. Complexul Hb-haptoglobină este o moleculă mare care nu trece filtrul glomerular; Hb care nu a fixat haptoglobina trece în urină. Mioglobina nu are o proteină plasmatică de care se leagă și toată cantitatea apărută în sânge trece filtrul glomerular și ajunge în urină.

C. Mecanismul nefropatiei pigmentare

IRA prin pigmenți apare secundar necrozei tubulare proximale și obstrucției tubulare distale prin cilindri pigmentari. Mb/Hb odată filtrate, ajung în celulele TCP prin pinocitoză; la acest nivel intră în lizozomi, în care sunt clivate în globină și ferihemat. Ferihematul este apoi transportat în afara celulei tubulare, proces consumator de ATP; în prezența hipoxiei, ischemiei renale și a depleției de ATP, apare lezarea celulei. Ferihematul poate el însuși să genereze radicali liberi de oxigen (manitolul, desferioxamina – care îndepărtează radicalii de oxigen – atenuează leziunile tubulare). Pigmenții hemici pot lega oxidul nitric, producând vasoconstricție. Depozitele intracelulare de glutation – care protejează împotriva leziunilor oxidative – sunt și ele epuizate.

Manitolul are efect protector pentru leziunile tubulare din IRA pigmentară prin următoarele efecte:

– îndepărtează radicalii liberi de oxigen;

– efect diuretic, diluând concentrația intratubulară a pigmenților hemici și prevenind obstrucția intratubulară distală prin precipitarea pigmenților;

– crește excreția proteinelor hemice, mai ales dacă acestea sunt solubilizate prin alcalinizarea urinii.

La leziunile tubulare participă și endotoxine intestinale ce pot fi absorbite în cursul exercițiilor fizice intense, traumatismelor, sepsisului; acestea generează citokine (factorul de necroză tumorală și alte interleukine). De asemenea, acumularea de calciu intracelular activează proteazele și fosfolipazele intracelulare, cu efect distructiv asupra celulei.

D. Tratament IRA produse prin pigmenți

1. Menținerea perfuziei organelor vitale, prin corectarea hipovolemiei și a șocului prin administrare endovenoasă de soluții cristaloide și sânge.

2. Administrarea de manitol 25%, 12,5-25 g i.v. (25-50 ml), în 15-30 de minute; crește volumul plasmatic, crește perfuzia renală, permițând un clearance mai rapid al pigmenților hemici.

3. Administrarea de furosemid, care scade transportul Na și consumul de oxigen la nivel tubular, permițând economisirea rezervelor energetice ale rinichiului; prin efectul diuretic, scade concentrația pigmenților hemici în tubii distali, diminuând riscul obstrucției tubulare.

4. Administrarea de bicarbonat de sodiu, care alcalinizează urina și solubilizează pigmenții hemici din tubi.

5. Tratamentul hiperfosfatemiei prin administrarea de agenți chelatori, rezecția țesuturilor necrozate, la nevoie prin dializă.

6. Profilaxia și tratamentul complicațiilor:

– infecțiile (sunt cele mai frecvente complicații);

– CID;

– sindrom de detresă respiratorie acută a adultului;

– insuficiența multiplă de organe;

– sindromul de compresie fascială a mușchilor (risc crescut pentru mușchii laterali ai coapsei, gastrocnemian, mușchiul anterior tibial, gluteus mare). În mușchii lezați, componentele proteice se descompun, realizând o forță osmotică care atrage apa; dacă mușchiul este „închis" într-o fascie, presiunea în interior crește mult și apare ischemie și necroză, cu creștere secundară a CK și leziuni nervoase ireversibile. Profilaxia: măsurarea presiunii în zonele respective, fasciotomie.

IRA PRIN TULBURĂRI METABOLICE

A. Nefropatia urică acută (NUA)

NUA este o formă reversibilă de IRA, care apare prin precipitarea intraluminală a cristalelor de acid uric și urat monosodic în ductele colectoare. Apare în cadrul sindromului de liză tumorală, la pacienții cu neoplazii limfo- sau mieloproliferative, în timpul tratamentului chimioterapic sau chiar în absența lui (când turnover-ul celulelor tumorale este rapid).

1. Anatomie patologică

• Macroscopic: papilele conțin striații galbene, liniare, ce delimitează traiectul ductelor colectoare obstruate de acid uric sau urat monosodic precipitat.

• Microscopic: lumenul tubular conține cristale birefringente aciforme; tubii proximali sunt dilatați din cauza obstrucției; glomerulii sunt normali. Dacă nu se instituie tratament, apar inflamație granulomatoasă tubulointerstițială, edem și microtofi medulari.

2. Patogenie

Precipitarea, în ductele colectoare, a cristalelor de urat și acid uric apare când concentrația lor intraluminală depășește solubilitatea lor la acest nivel; acest lucru apare fie în hiperuricemiile severe fie, mai rar, în stările de deshidratare, când acidul uric sanguin este normal. Mecanismele de acidifiere distală contribuie la precipitarea cristalelor; în prezența unui pH urinar acid, uratul monosodic este convertit în acid uric, care are solubilitatea cea mai mică dintre toate purinele.

3. Excreția renală a acidului uric și uraților

La nivel renal au loc 4 procese: filtrare glomerulară; reabsorbția la nivelul TCP a aproape întregii cantități filtrate; secreția la nivel proximal; reabsorbție „postsecretorie" la nivel proximal și distal.

Excreția fracționată de urați este de 10% (500-700 mg/24 ore). Expansiunea volemică, acizii organici, salicilații în doze mari, probenecidul scad reabsorbția uraților. Depleția de volum crește reabsorbția uraților și produce hiperuricemie. Hiperuricemie poate apărea și când secreția proximală de urați prin transportorii acizilor organici este inhibată de acizi organici competitivi (salicilați în doze mici, probenecid, pirazinamidă, acid lactic, cetoacizi). Excreția uraților crește când RFG scade, iar ureea și creatinina cresc; la uremici, uricemia atinge un platou la 12-15 mg/dl.

4. Clinic

Hiperuricemia peste 20 mg/dl, în special asociată cu deshidratare și acidoză metabolică, produce NUA. Clinic, apare oligurie sau anurie și, eventual, durere de tip colică renală, la debut; ulterior: creșterea retenției azotate, semne clinice de uremie, de hiperhidratare, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, acidoză metabolică.

5. Condiții de apariție

Hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) cu hiperuricemie: boli limfo- sau mieloproliferative, cu sindrom de liză tumorală; neoplasme de sân, plămân, stomac cu sindrom de liză tumorală; rabdomioliză, sindrom de strivire, convulsii, tireotoxicoză; sindrom Lesch-Nyhan (deficiența X-linkată de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază; se manifestă prin episoade recurente de NUA, hiperuricemie severă, gută și encefalopatie cu automutilare).

Hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) fără hiperuricemie: medicamente uricozurice: salicilați în doze mari, probenecid; sindrom Fanconi congenital sau dobândit.

6. Diagnostic pozitiv

Tipic: bolnav cu afecțiuni maligne limfo- sau mieloproliferative care, în primele zile ale tratamentului chimioterapic de inducție, dezvoltă IRA oligoanurică. Acidul uric sanguin este > 15 mg/dl; raportul urinar urat/creatinină >1 sugerează că hiperuricemia este datorată supraproducției și se asociază cu hiperuricozurie, iar un raport <1 apare în stările de deshidratare și alte stări ce produc hiperuricemie prin scăderea excreției uraților. În urină apar frecvent cristale de acid uric (nu este o modificare patognomonică).

Diagnosticul pozitiv este mai dificil dacă tabloul de mai sus se instalează spontan la un bolnav neoplazic cu turnover rapid al celulelor tumorale; în acest caz, IRA prin NUA trebuie diferențiată de alte cauze de IRA: invazie renală, obstrucție ureterală, medicație nefrotoxică; nu este necesară biopsie.

7. Evoluție

Sub tratament, apare recuperarea funcției renale în 100% din cazuri. Profilaxia NUA la bolnavii cu afecțiuni limfo- sau mieloproliferative este eficace în 95% din cazuri. Durata NUA depinde de vârsta bolnavului și de factorii de risc asociați: boli renale sau insuficiență renală preexistente, boli vasculare, administrarea concomitentă de antibiotice nefrotoxice, statusul nutrițional și hemodinamic.

8. Profilaxie

Se face la bolnavii cu risc crescut: afecțiuni limfo- și mieloproliferative, neoplazici. Obiective: profilaxia hiperuricemiei cu allopurinol, menținerea euvolemiei, diureză > 2,5 l/zi, menținerea echilibrului acidobazic.

• Allopurinolul se administrează cu 1-3 zile înainte de începerea tratamentului antineoplazic; la bolnavii cu IRC, dozele de allopurinol trebuie reduse; cresc nivelurile serice și urinar ale hipoxantinei și xantinei, putând uneori produce IRA, prin precipitarea intraluminală a xantinei (nefropatia xantinică).

• Menținerea euvolemiei se face prin hidratare orală sau parenterală cu soluții saline, astfel încât să se obțină o diureză > 2,5 l/zi; după corectarea hipovolemiei, se poate adăuga furosemid, pentru

a crește diureza.

• Alcalinizarea urinei la un pH>7 se face prin administrarea de bicarbonat de sodiu; se poate adăuga acetazolamidă, dar există risc de hipopotasemie; de aceea, K seric trebuie monitorizat și, la nevoie, corectat.

9. Tratamentul curativ

Odată instalată IRA prin NUA, terapia conservatoare poate fi eficientă dacă clearance-ul de creatinină este > 30 ml/min. Sub aceste valori sau dacă bolnavul prezintă semne de uremie, este necesară dializa. Când hiperfosfatemia este severă, se indică un dializat sărac în calciu, pentru a evita depunerea sărurilor de calciu în țesuturile moi sau IRA prin precipitarea fosfatului de calciu intrarenal.

B. Nefropatia hipercalcemică

1. Este rezultatul hipercalcemiei acute sau cronice. **Cauze:** neoplazii: neoplasm pulmonar cu celule scuamoase, limfom, mielom multiplu, carcinom renal, cancer de sân; hiperparatiroidism primar; sarcoidoză, boli granulomatoase; intoxicațiile cu vitamina A sau D; sindromul lapte-alcaline, imobilizările prelungite. Hipercalcemia produce la nivel renal: defecte tubulare (acidoză tubulară, diabet nefrogen insipid); nefrocalcinoză, nefrolitiază.

2. Fiziopatologie

Severitatea insuficienței renale depinde de durata și magnitudinea hipercalcemiei și de prezența concomitentă a hiperuricemiei și hiperfosfatemiei; dacă insuficiența renală nu este foarte avansată, corectarea hipercalcemiei duce la recuperarea funcției renale, regresia nefrocalcinozei, oprirea formării calculilor renali.

• **Hipercalcemia acută** produce vasoconstricție intrarenală, scade reabsorbția Na, K, Mg și apei, putând duce la scăderea volumului extracelular și azotemie prerenală, hipernatremie, polidipsie, poliurie, hipopotasemie, hipomagnezemie. Hipercalcemia acută și severă (>15 mg/dl), în special concomitentă cu hiperfosfatemie, poate precipita IRA prin vasoconstricție renală și precipitarea intratubulară distală de fosfat de calciu.

• **Hipercalcemia cronică** produce calcificări cu necroze secundare ale celulelor ductelor colectoare. Resturile celulare și cristalele de fosfat de calciu produc obstrucție tubulară distală și dilatație tubulară proximală. Scăderea NFA este secundară atrofiei tubulare, cicatricelor interstițiale, nefrocalcinozei difuze, litiazei; acidoza tubulară distală poate agrava nefrocalcinoza și litiaza. Când RFG scade < 30 ml/min, se dezvoltă hiperfosfatemie și calcemia începe să scadă. Peste 50% din bolnavii cu hipercalcemie dezvoltă HTA prin creșterea DC și a RVP.

3. Clinic, debutul poate fi cu colică renală; pe măsură ce hipercalcemia se agravează, apar: oligurie, hipovolemie, confuzie, letargie, slăbiciune musculară.

4. Diagnosticul pozitiv al nefropatiei hipercalcemice constă în evidențierea simultană a retenției azotate și hipercalcemiei; examenul de urină evidențiază cilindri celulari, hematii, cristale de fosfat de calciu și oxalat de calciu. Radiologic, ecografic, scintigrafic se evidențiază nefrocalcinoza, litiaza.

5. Tratament: corectarea hipercalcemiei și a hipovolemiei, prin administrarea de soluții saline și furosemid. Instalarea IRA impune dializa.

C. Alte cauze

– nefropatia hiperfosfatemică: în sindroame de liză tumorală, rabdomioliză.

– oxaluria primară și hiperoxaluria secundară unei boli inflamatorii cronice a intestinului sau bypass-ului produc IRA prin precipitare intrarenală de oxalat.

TRATAMENTUL IRA

A. PROFILAXIA IRA

Factorii de risc ai IRA:

• **Hipoperfuzia renală:**
– depleția volemică;
– vasodilatația sistemică;
– sepsis.

• **Vârsta avansată**

• **Boli cronice:**
– cardiace;
– insuficiență renală;
– hepatice;
– HTA;
– boli vasculare periferice;
– diabet.

• **Expunere la nefrotoxice**

Dintre factorii de mai sus, singurii asupra cărora clinicianul poate acționa sunt hipoperfuzia renală și nefrotoxicitatea medicamentoasă.

Administrarea de substanțe de contrast, intervențiile chirurgicale, chimioterapia pot fi amânate până se restabilește volumul plasmatic eficient; aceasta se poate realiza, de la caz la caz, prin administrare de fluide, agenți inotrop ipozitivi sau de vasodilatatoare etc. Recunoașterea și tratarea rapidă

a tuturor cauzelor IRA prerenale previne instalarea NTA ischemice; menţinerea oliguriei, în ciuda repleţiei de volum, poate indica evoluţia către NTA ischemică, caz în care se poate încerca administrarea de diuretice şi vasodilatatoare renale pentru prevenţie.

Administrarea de medicamente nefrotoxice trebuie efectuată numai după stabilirea beneficiilor şi riscurilor terapiei. Coexistenţa mai multor factori de risc trebuie evaluată înaintea administrării medicamentelor.

1. Manitolul

Are efect de prevenire sau atenuare a IRA ischemice sau nefrotoxice; efectul se datorează prezervării sau restabilirii FSR şi prevenirii precipitării intratubulare; previne agregarea eritrocitelor în microcirculaţia medularei externe. Se administrează profilactic la anumite grupe de pacienţi cu risc crescut: înainte de operaţii pe cord sau aortă, pacienţi cu icter obstructiv, care urmează să sufere o intervenţie chirurgicală abdominală, pacienţii cu rabdomioliză (asociat cu alcalinizarea urinei, în acest ultim caz). Manitolul nu pare a avea efect superior în comparaţie cu administrarea de soluţii saline; nu poate fi folosit ca substitut al soluţiilor saline pentru repleţia volumului circulant.

2. Diureticele de ansă

Sunt folosite în prevenţia IRA ischemice, nu şi a celei nefrotoxice (se impune atenţie, deoarece pot agrava o IRA după cefalosporine sau gentamicină). Produc vasodilataţie renală prin stimularea secreţiei de PG; întrerup feedback-ul tubuloglomerular; previn obstrucţia intratubulară prin cilindri; inhibă transportul NaCl la nivelul ansei Henle, reducând necesităţile de oxigen la acest nivel. Nu au efect în faza de stare a NTA, dar administrate în primele 48 de ore de la debut pot transforma o IRA oligurică într-o IRA nonoligurică; efectul de creştere a diurezei este mai mare în administrare în pev decât în injecţii i.v. în bolus.

3. Dopamina

În doze de 1-2 μg/kg/min, are efect de prevenţie a IRA; în aceste doze, creşte FSR şi RFG, ca urmare a vasodilataţiei produse prin stimularea receptorilor specifici din microcirculaţia renală; creşte excreţia fracţionată a Na, datorită creşterii fracţiei filtrate şi scăderii reabsorbţiei proximale. Are eficienţă bună în prevenirea IRA postoperatorii, mai ales în combinaţie cu furosemid şi/sau manitol. În combinaţie cu furosemidul, poate transforma o IRA oligurică în IRA nonoligurică.

4. Factorul natriuretic atrial

Scade rezistenţa în AA şi o creşte în AE; creşte coeficientul de ultrafiltrare, ducând la creşterea RFG prin creşterea presiunii în capilarul glomerular. S-a dovedit eficient în prevenirea IRA ischemice sau nefrotoxice.

5. Blocantele de calciu

Studii recente le demonstrează eficienţa în prevenirea IRA ischemice, dacă sunt administrate înainte de producerea injuriei renale; protejează împotriva IRA produsă de substanţe de contrast sau de ciclosporină, dar nu şi de aminoglicozide (chiar o pot agrava). Mecanisme protectoare: antagonizează vasoconstricţia renală generată de AGT II, endotelina, norepinefrina, ADH; stimulează direct excreţia urinară de sodiu şi apă; la nivelul celulelor epiteliale tubulare, inhibă influxul calciului survenit după hipoxie. Administrarea de verapamil în pretransplant la primitori scade incidenţa IRA posttransplant.

6. Factorii de creştere

Factorul de creştere epidermic (FCE), factorul de creştere insulin-like I, factorul de creştere hepatocitar endogen accelerează recuperarea funcţiei renale şi refacerea anatomică în IRA. Mecanisme: stimularea trecerii celulelor epiteliale în faza G1 a ciclului celular, scăderea incidenţei apoptozei la nivelul celulelor lezate. În plus, factorul de creştere insulin-like I stimulează sinteza oxidului nitric, scade catabolismul proteinelor musculare, promovează sinteza proteică. La oameni, numai factorul de creştere insulin-like I (FCI-I) s-a dovedit a avea eficienţă certă în prevenirea instalării necrozei tubulare acute, fără rezultate încurajatoare în influenţarea evoluţiei unei IRA deja instalate. Doza este de 100 μg s.c. de 2 ori pe zi, timp de 2 săptămâni.

7. De viitor sunt: prostaglandine, antioxidanţi, antagonişti ai endotelinei, antagonişti ai factorului activator plachetar, inhibitori ai 5-nucleotidazei, glicina etc.

• Mortalitatea prin IRA se menţine la valori înalte (30 – 50%), chiar şi în condiţiile aplicării terapiei de supleere extrarenală; principalele cauze sunt reprezentate de boala de fond (avort septic, endocardită bacteriană, CID sau alte afecţiuni hematologice etc.), iniţierea tardivă a HD sau a terapiei convenţionale şi de patologia asociată (neoplazii, HTA veche, insuficienţă cardiacă, diabet zaharat etc). Mortalitatea creşte la 60-80% şi peste, în disfuncţiile multiple de organ (MSOF).

• Expansiunea volemică produsă anterior inducerii IRA împiedică sau atenuează scăderea RFG; hipovolemia reprezintă un factor de risc pentru producerea IRA în nefropatiile produse prin substanţe de contrast sau aminoglicozide;

administrarea inițială de manitol, furosemid sau prostaglandine atenuează ischemia din IRA.

• Alcalinizarea urinei poate fi utilă în afecțiunile în care pH-ul lichidului tubular este un factor în patogeneză. Administrarea de bicarbonat de sodiu poate preveni IRA la pacienții cu rabdomioliză și mioglobinurie. Diureza obținută prin administrarea de bicarbonat de sodiu poate împiedica nefropatia uratică acută la pacienții aflați în tratament chimioterapic pentru neoplazii.

• Tratamentul care interferă metabolismul nefrotoxinelor poate fi util în nefropatia acută uratică și în intoxicația cu alcool metilic. Allopurinolul blochează conversia xantinei și hipoxantinei în acid uric. Infuzia de alcool etilic oprește conversia alcoolului metilic în acid formic.

• IRA secundară hipercalcemiei poate fi prevenită prin expansiune volemică, administrare de furosemid, prednison, calcitonină, mithramycin și EDTA sodic.

• Alegerea medicamentelor, a posologiei și a ritmului de administrare este de mare importanță în prevenirea IRA (acest lucru este valabil mai ales la vârstnici, care mai au și alte afecțiuni). Este riscantă administrarea de AINS la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, la cei cu LES, sindrom nefrotic, cirotici cu ascită. Sulfamidele dau foarte frecvent cristalizare tubulară la pacienții cu depleție volemică. Deși tratamentul cu aminoglicozide este util în terapia stărilor septice, doza administrată trebuie să fie foarte redusă. Cu toate că administrarea aminoglicozidelor se corelează cu clearance-ul la creatinină, menținerea unor doze subtoxice nu asigură protecția pentru nefrotoxicitate.

B. TRATAMENTUL AZOTEMIEI PRERENALE

Odată diagnosticată hipoperfuzia renală, tratamentul prin restabilirea volemiei trebuie inițiat cât mai repede.

La pacienții cu azotemie prerenală și instabilitate circulatorie determinate de pierderi ale lichidului extracelular (diaree, fistulă enterică, vărsături) este indicată reexpansiunea volemică, prin administrarea de soluții saline 0,9% sau Ringer lactat. La adulți, rata de administrare a lichidelor trebuie corelată cu vârsta pacientului, prezența de boli cardiovasculare și urgența restabilirii volemiei (ex. pacienții cu hipotensiune arterială necesită restabilire volemică rapidă). Pacienții cu șoc hipovolemic sunt cel mai bine monitorizați prin măsurarea PVC sau prin plasarea unui cateter Swan-Ganz pentru urmărirea răspunsului la administrarea de lichide. În situații de șoc, în prima oră se pot administra lichide în bolusuri frecvente de 100-200 ml până la un total de 1-2 l. Ulterior, rata administrării de lichide se stabilește pentru acoperirea pierderilor rămase: la un pacient adult nu trebuie depășită o rată de administrare de 200-250 ml/oră. Este controversată administrarea soluțiilor coloidale (albumină, dextran, plasmă) față de cea a cristalinelor. Substanțele coloidale sunt foarte utile în stările asociate cu o presiune coloidosmotică redusă. Folosirea dextranilor se poate complica cu reacții de hipersensibilitate, IRA, hemoragii.

Cazurile mai puțin severe de azotemie prerenală (abuz de diuretice, nefropatii cu pierdere de sare) nu necesită administrare parenterală de lichide și vor răspunde la oprirea terapiei diuretice și la creșterea aportului de sare din dietă.

Dacă diagnosticul de azotemie prerenală (AP) este corect stabilit și nu a evoluat către NTA (necroză tubulară acută), răspunsul la încărcarea cu lichide va fi prompt. Ureea și creatinina sanguine revin la valori normale în 24-48 ore dacă deficitul volemic a fost restabilit.

Dacă este cunoscută greutatea pacientului anterioară apariției AP scopul repleției volemice este readucerea pacientului la greutatea inițială. Dacă nu este cunoscută Gc, atunci se calculează pierderile de Na și de lichid și se administrează lichide până la restabilirea presiunii arteriale și obținerea unui flux urinar de peste 30 ml/oră, cu evitarea supraîncărcării și producerea EPA, mai ales la pacienții vârstnici sau la cei cu afecțiuni cardiovasculare. Pentru a evita aceste complicații ale reechilibrării hidroelectroltice se urmărește pacientul: turgescența jugularelor, prezența ralurilor, apariția galopului, apariția de edeme, creșterea în greutate. Ideală pentru monitorizarea repleției volemice rămâne monitorizarea PVC.

• Azotemia prerenală produsă prin disfuncție de pompă este greu de tratat. Alterarea excreției de sodiu este prezentă în disfuncția ușoară de pompă; când afectarea cardiacă agravează hipoperfuzia renală, apare AP. Măsurile folosite pentru îmbunătățirea funcției cardiace duc la restabilirea perfuziei renale: diuretice pentru reducerea presarcinii, agenți inotrop pozitivi (digoxin, dobutamină), vasodilatatoare pentru reducerea postsarcinii.

C. TRATAMENTUL IRA

1. Tratamentul conservator (nedialitic)

se aplică la pacienții cu IRA în fază precoce, care nu au complicații metabolice sau medicale. Acesta constă în: internarea în spital a pacientului, monitorizarea presiunii arteriale, aprecierea statusului volemic, a funcțiilor neurologice, evidențierea complicațiilor hemoragice sau infecțioase. Se monitorizează electroliții serici (Na, K, Cl, CO_2),

ureea și creatinina sanguine, nivelul seric al Ca, PO_4^- și hemograma. La pacienții cu hiperpotasemie dozarea potasiului se va face mai frecvent. Pentru evitarea infecțiilor, se limitează cateterizarea endovenoasă și urinară (atât cât este posibil). Nu se folosește antibioterapie profilactică.

Hiperkalemia apare frecvent în IRA; cauze: scăderea excreției renale; migrarea K intracelular în spațiul extracelular; aport exogen crescut. Traumatismele, intervențiile chirurgicale, infecțiile, acidoza metabolică cresc migrarea K din spațiul intracelular în cel intravascular; IRA din aceste afecțiuni poate fi însoțită de hiperkaliemie severă, amenințătoare de viață. Tratamentul hiperkalemiei constă în:

• calciu gluconic 10%, 10ml i.v., în 2 min. (antagonizează efectul hiperkalemiei la nivelul sistemului de conducere);

• pev cu glucoză + insulină, bicarbonat de sodiu i.v., agoniști ai receptorilor β2- adrenergici i.v. sau în inhalații; toate scad K seric timp de circa 30 de minute prin introducerea sa intracelulară;

• administrarea de rășini schimbătoare de ioni: polistiren sulfonat de sodiu p.o. sau în clisme cu sorbitol (se produce diaree osmotică); leagă K la schimb cu Na, crescând eliminarea K. Doze: 15 g polistiren sulfonat de sodiu + 60 ml sorbitol 20% de 2-4 ori/zi.

• hemodializă, în cazul hiperkalemiei severe, necontrolate prin măsuri conservatoare.

Acidoza metabolică – cauze: scăderea excreției renale a H^+. Acizii produși în cadrul metabolismului exogen și endogen sunt tamponați de către bicarbonat, a cărui concentrație sanguină scade cu 1-2 mEq/l/zi. În IRA hipercatabolice (traumatisme, sepsis, intoxicații etc.) rata de scădere a bicarbonatului plasmatic este mult mai rapidă și este necesară HD pentru corecția acidozei metabolice. Acidoza metabolică necesită tratament la valori ale bicarbonatului seric < 15mEq/l. Se administrează bicarbonat de sodiu (risc EPA, risc de tetanie) sau THAM.

Alte modificări: hiperfosfatemie, hipermagnezemie, hiperuricemie; de obicei, nu sunt atât de severe încât să impună dializă de urgență. ***Hipocalcemia*** se datorează scăderii producției renale de $1,25(OH)_2D_3$ și rezistenței scheletului la acțiunea PTH. În rabdomiolizele masive apare hiperfosfatemie severă, care contribuie la hipocalcemie prin stimularea depunerii de complexe de calciu în țesuturile moi. Hipocalcemia este de obicei asimptomatică; tetania apare după manevrele de corecție rapidă a acidozei metabolice. ***Hiperfosfatemia***. Cauze: scăderea RFG, trecerea fosfaților din spațiul intracelular în cel intravascular, aport alimentar. La pacienții cu dietă enterală, este necesară administrarea de carbonat, acetat de calciu sau hidroxid de aluminiu, care scad absorbția fosfaților la nivel intestinal.

Hipermagnezemia este de obicei ușoară și asimptomatică; se datorează scăderii excreției renale; trebuie evitată administrarea de antiacide ce conțin magneziu.

Hiperuricemia, secundară scăderii excreției renale, este de obicei modestă și nu pune indicația de HD decât atunci când reprezintă cauza IRA (precipitare intratubulară de cristale de acid uric).

MANAGEMENT IRA CONSTITUITĂ

Hiperhidratare - Furosemid bolus 40-100 mg sau infuzie continuă 0,1-0,4 mg/kg/h +/- tiazidic; hemodializă (HD) /ultrafiltrare (UF)

Hiperkalemie - restricție K < 2g/zi; stop antialdosteronice/economisitoare K;
Kayexalate 20 g + 100 ml sorbitol 20% po sau 50 g intrarectal;
50 ml glu 50% + 10 ui insulina pev;
$NaHCO_3$ iv 50-100 mEq;
$CaCl_2$ iv 10 ml sol 10%;
Dializă.

Hiponatremie - restricție ingesta apă < 1l/zi;
Restricție soluții hipotone iv.

Acidoza - $NaHCO_3$ iv, dializă.

Hiperfosfatemia - restricție ingesta fosfor < 800 mg/zi;
Chelatori carbonat de calciu 500-1000 mg calcium elemental la mese, acetat de calciu 600-1200 mg la mese, sevelamer hydrochloride (Renagel) 800-1600 mg la mese.

Hipermagnezemia – restricție ingesta (antiacide);

Hiperuricemia – allopurinol, alcalinizare urină, diureză forțată, dializă

Disfuncția plachetară uremică – menținere hematocrit > 30%
Desmopressin (DDAVP) 0,3 mg/kg iv;
Crioprecipitat.

Nutriție – ingestie calorica 25-35 kcal/kg/zi;
Aport proteic 0,6-1,5 g/kg/zi.

2. Situații clinice de prezentare a IRA și principiile de terapie

– oligoanurie de 24 de ore cu uree sanguină < 100 mg%: se cercetează cauza IRA; se determină PVC – la valori normale/scăzute ale acesteia se hidratează bolnavul cu soluție NaCl 0,9% și glu-

coză, manitol, apoi se administrează furosemid (5–10 fiole, în două prize). Excepție de la această regulă: stare toxicoseptică, sindrom de strivire, alte cauze de rabdomioliză care sugerează o evoluție nefavorabilă și impun instituirea unei căi de abord vascular, în vederea unei dialize profilactice (ceea ce va permite și administrarea unor doze eficiente, bactericide, de antibiotic sau alte droguri cu potențial nefrotoxic, dar impuse de starea clinică);

– oligoanurie de 24-48 de ore, cu uree sanguină < 200 mg%: valorile mari ale uremiei și hiperhidratarea prin hipercatabolism impun: evitarea administrării de manitol (risc de edem pulmonar acut); evitarea hiperhidratării: determinarea PVC este obligatorie; se pot administra doze mari de diuretic de ansă;

– oligoanurie cu durată > 48 de ore: se instituie calea de abord vascular; terapia medicamentoasă poate fi administrată fără riscul hiperhidratării, datorită posibilității conectării imediate a bolnavului la rinichiul artificial.

3. Dieta pacienților cu IRA

În IRA, necesarul caloric depinde de boala de bază și gradul de hipercatabolism, de tipul și frecvența dializei. Malnutriția este proporțională cu rata crescută de deces în IRA.

Consumul de energie în IRA necomplicată este în limite normale; în sepsis, MSOF – crește necesarul de oxigen cu cca 30 %.

Dieta urmărește încetinirea acumulării de nitrogeni, fosfor, magneziu, potasiu și lichide. Recomandările nutriționale includ 0,5 g proteine/kgc/zi cu valoare biologică mare sau aminoacizi esențiali, până la un maximum de 40 g/zi. La pacienții cu stare septică sau cu formă hipercatabolică se suplimentează valoarea calorică necesară împiedicării creșterii nivelului ureei serice. Se impune restricție de potasiu – se permite în dietă un aport de maximum 20-40 mEq/zi. Restricția de sodiu este necesară, pentru a evita supraîncărcarea volemică; la pacienții fără semne de hipervolemie se permite un aport de Na de 80 mEq/zi. Aportul de lichide se limitează la valoarea care suplinește pierderile insensibile și diureza. La pacienții care au pierderi insensibile crescute (febrili, hiperventilație), se suplimentează 500 ml lichide/zi la volumul diurezei. Administrarea unei cantități peste aceste valori duce la hiponatremie.

Se preferă modul de administrare oral dar, în situații care nu permit aceasta, se folosește calea parenterală de hiperalimentare. Alimentația parenterală poate fi menținută pe o durată care depășește chiar 2 săptămâni, cu condiția respectării unor reguli privind raportul proteine/lipide/glucide, aportul hidric, aportul de vitamine și oligoelemente – adaptate fiecărui bolnav. Administrarea de aminoacizi esențiali a dat rezultate mai bune decât glucoza 50%. Se folosesc programe standard de hiperalimentare intensivă cât mai precoce. Se realizează menținerea balanței azotate, dar durata de supraviețuire nu este semnificativ crescută. Retenția hidrică și acumularea produșilor de degradare proteică impun inițierea HD cu ultrafiltrare.

Factori ce contribuie la hipercatabolismul proteic din IRA

- Alterarea funcțiilor metabolice de către toxinele uremice;
- Factorii endocrini – rezistența la insulină, creșterea secreției de hormoni catabolici (catecoli, glucagon, glucocorticoizi), hiperparatiroidism, supresia eliberării/rezistența la hormonii de creștere);
- Acidoza;
- Reacția de fază acută – SIRS, activarea cascadei citokinelor;
- Eliberarea de proteaze;
- Substratul nutrițional insuficient +/- pierderi prin terapia dialitică.

Necesarul energetic pentru pacienții cu IRA este greu de apreciat, dar dietele hipercalorice reduc degradarea proteică. Se folosesc scheme terapeutice cu 35-50 cal/kg/zi, dozele mai mari fiind rezervate pentru cei cu stări hipercatabolice. 80% din necesarul caloric este reprezentat de carbohidrați, iar 10-20% de lipide.

Lipidele reprezintă o sursă eficientă de calorii și sunt necesare pentru a împiedica apariția sindromului de deficit de acizi grași. Administrarea de lipide poate fi efectuată zilnic, în cantitate de 5-10% din rația calorică sau prin administrarea de 2-3 ori/săptămână a 500 ml soluție lipidică 10%.

Dextroza, sub formă de soluții hipertone (50-70%), este sursa uzuală de carbohidrați; se prefera aceste concentrații pentru limitarea aportului de lichide la pacienții oligurici sau anurici.

Necesarul zilnic de **proteine** depinde atât de frecvența dializelor, cât și de prezența unor afecțiuni hipercatabolice. Pacienții cu IRC aflați în program de HD au un necesar de 1g proteine/kg/zi; la pacienții cu IRA se suplimentează în funcție de situațiile menționate. În cazurile în care se impune restricție proteică, se administrează soluții de aminoacizi esențiali (6,5%). Pacienții aflați în program de HD și care nu au restricție proteică pot primi soluții de aminoacizi 8,5% care conțin aproximativ 7,15 g de azot.

Metabolism aminoacizi

Caracteristic IRA – balanţă azotată negativă şi hipercatabolism proteic, cu eliberarea excesivă de AA din muşchii scheletici, utilizare inefectivă a AA pentru sinteza proteică în muşchi. Răspunsul hepatic constă în creşterea gluconeogenezei şi ureagenezei, cu shift către sinteza hepatică de proteine de tip reactant de fază acută şi utilizare deficientă a AA infuzaţi.

Pierderea funcţiei renale face ca AA de tip tirozină, arginină, serină şi cisteină să fie indispensabili, ceea ce justifică suplimentul de AA esenţiali.

Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţuri scurte şi cu ketoanalogi – la pacienţii cu stări septice sau postoperator – îmbunătăţeşte balanţa azotată. Mecanismul de acţiune este discutat, iar rolul acestor aminoacizi ca suport nutriţional la pacienţii cu IRA rămâne să fie definit.

În soluţiile de nutriţie parenterală se pot administra vitamine (B_1, B_2, B_6, biotină, acid pantotenic, colină) şi oligoelemente (Mn, Zn, Cu, Cr). Vitamina K (10 mg) se administrează de două ori pe săptămână.

Rata iniţială de administrare a soluţiilor trebuie să nu depăşească 50 ml/h şi trebuie monitorizată glicemia. A doua zi, rata de administrare se măreşte, pentru a se administra necesarul calculat de calorii şi proteine. Electroliţii trebuie monitorizaţi zilnic, mai ales dacă soluţiile iniţiale nu au inclus electroliţi. După începerea dializei şi la bolnavii cu diureza pastrată sau în faza de reluare a diurezei există riscuri de hipokalemie, hipofosfatemie şi hipomagneziemie; dacă este necesar, se pot adăuga în soluţii K, Mg şi PO_4. Poate fi necesară şi suplimentarea cu calciu. În timpul primei săptămâni de alimentaţie parenterală nivelurile serice ale electroliţilor, glucozei şi ureei trebuie verificate zilnic, iar cele ale calciului, fosfaţilor şi magneziului, de 2-3 ori pe săptămână. Transaminazele se verifică de mai multe ori pe săptămână, iar valoarea proteinelor totale, a colesterolului şi trigliceridelor – săptămânal.

Ecuaţia Harris Benedict (calcularea consumului energetic bazal)

66,47 + (13,75 x G) + (5 x Înălţime) – (6,76 x vârsta) – pentru bărbaţi

65,1 + (9,56 x G) + (1,85 x Înălţime) – (4,67 x vârsta) – pentru femei

Media 25 kcal/kg/zi

Factori de stress – corectie BEE x stress factor	
Postoperator (fără complicaţii)	1
Fractură oase lungi	1,15-1,30
Cancer	1,10-1,30
Peritonită/sepsis	1,20-1,30
Infecţie severă/politraumă	1,20-1,40
Arsuri	1,20-2

D. TRATAMENTUL PRIN DIALIZĂ ÎN IRA

Metodele de supleere renală care pot fi efectuate în IRA sunt: hemodializa intermitentă, hemofiltrarea şi hemodiafiltrarea continue, dializa peritoneală.

1. Hemodializa intermitentă (HDI)

Indicaţiile iniţierii hemodializei în IRA nu sunt specifice şi trebuie individualizate de către specialistul nefrolog.

Indicaţiile dializei în IRA

– oligoanuria > 48 ore;
– creatinina serică > 8 mg/dl;
– uree serica >200 mg /dl;
– hiperhidratarea (edemul pulmonar);
– hiperkalemia (K seric > 6,5 mEq/l);
– hiponatremia severa simptomatică (Na < 120 mEq/l);
– pericardita;
– encefalopatia;
– uremia simptomatică;
– hipercatabolismul;
– diateza hemoragică;
– intoxicaţii.

Excepţii: sepsis, rabdomioliza/crush syndrome, MODS/MSOF, politrauma/postoperator; frecvent, în aceste situaţii, oligoanuria impune supleerea precoce a funcţiei renale prin dializă, din cauza necesarului nutriţional crescut, a pierderilor de fluide, precum şi a importanţei epurării deşeurilor rezultate din hipercatabolismul ce caracterizează aceste situaţii.

Prescripţia dozelor de dializă este de asemenea individualizată, în ultimii ani preferându-se în IRA dializa zilnică faţă de regimul alternativ, în special pentru controlul mai bun al hipercatabolismului la pacienţii cu sepsis, arsuri, politraumatisme etc. Valorile ureei serice predializă trebuie menţinute < 150 mg/dl. Doza de dializă pare a fi un factor de influenţare a mortalităţii în IRA.

2. Tehnici continue de supleere extrarenală

Tehnicile continue au apărut ca răspuns la nevoile particulare de supleere extrarenală în cazul IRA, complicate cu MODS, şoc septic, politraumă, chirurgie cardiacă – situaţii în care hemodializa intermitentă agravează frecvent instabilitatea hemodinamică şi nu controlează eficient statusul hipercatabolic.

Diversele tehnici continue diferă prin tipul de acces vascular sau în funcţie de designul circuitului extracorporeal, de frecvenţa şi amplitudinea terapiei, mecanismul de transport utilizat, tipul de membrană folosit, eficienţa în termeni de control

Clasificarea pacienţilor si necesarul nutritional in IRA

DISFUNCŢIE CATABOLICĂ

	Uşoară	Moderată	severă
Rata catabolismului proteic	> 5 g	5-10 g	>10 g
Echivalent clinic	Toxicitate medicamentoasă	Chirurgie+/- infecţie	Sepsis/injurie severă
Mortalitate	20%	60%	>80%
Necesar RRT	Rareori	La nevoie	frecvent
Necesar energetic (kcal/kg/zi) Substrat Glucoza (g/kg/zi) lipide	25 glucoza 3-5	25-30 glu+lipide 3-5 0,5-1	25-35 glu+lipide 3-5 0,8-1,2
AA/proteine (g/kg/zi)	0,6-1 EAA + NEAA	0,8-1,2 EAA + NEAA	1-1,5 EAA+NEAA
Nutrienţi folosiţi Oral/enteral parenteral	 Alimentaţie	 Formule enterale Glu 50-70% + lipide emulsii 10-20%	 Formule enterale Glu 50-70% + lipide emulsii 10-20%

al îndepărtării solviţiilor şi fluidelor.

Clearence-ul pe unitatea de timp pentru tehnicile continue este mai mic faţă de cel HDI, dar clearence-ul total depăşeşte de câteva ori Kt/v calculat pentru HDI sau DP. Îndepărtarea continuă a solviţilor permite depăşirea limitării modelului dublu de kinetică din HDI, permiţând echilibrarea paralelă a concentraţiilor de solviţi şi electroliţi, precum şi evitarea variaţiilor volemice mari.

În ultimii ani, tehnicile continue au preluat supremaţia ca alegere pentru supleerea renală la pacientul critic. Studii recente au demonstrat că folosirea de rate mari de schimb (35 ml/h/kg) îmbunătăţeşte supravieţuirea în IRA din MODS.

Hemofiltrarea continuă arteriovenoasă/venovenoasă (CAVH/CVVH)

Este utilizată pe perioade lungi de timp – până la câteva săptămâni. Tehnica foloseşte membrane high-flux şi principalul mecanism de transport al solviţilor este convecţia. Cantitatea de ultrafiltrat extrasă este înlocuită înainte sau după filtru (pre sau postdiluţie) cu soluţia de substituţie.

Varianta arteriovenoasă (CAVH) – fluxul sangvin este determinat de gradientul de presiune arteriovenoasă, ceea ce poate determina variaţii de ultrafiltrare – în timp ce în varianta venovenoasă fluxul este reglat de o pompă de asistare, ceea ce permite controlul ultrafiltrării. Canularea arterială prezintă riscuri importante, de aceea tehnica venovenoasă deţine în acest moment supremaţia.

Hemodializa continuă arteriovenoasă/venovenoasă (CAVHD/CVVHD)

Menţine principiul de circulaţie în contracurent al soluţiei de dializă faţo de sânge din tehnica intermitentă; asigură, prin difuziune, un control eficient al solviţilor şi fluidelor.

Ultrafiltrarea lentă continuă

Permite ultrafiltrarea unor cantităţi mari de fluide prin membrane high flux şi poate fi utilizată continuu sau câteva ore/zi. La ratele de filtrare mici necesare – se pot utiliza filtre cu suprafaţă redusă. Tehnica este utilă pentru controlul ultrafiltrării, dar ineficientă în termeni de epurare a solviţilor – indicaţia este limitată doar la supraîncărcarea volemică.

a. Indicaţiile hemofiltrării

Această metodă este ideală pentru pacienţii cu IRA instabili hemodinamic (postintervenţii cardiovasculare, şoc septic), dar care necesită ultrafiltrare şi suport nutriţional important. Instituirea rapidă a hemofiltrării permite eliminarea unor cantităţi importante de ultrafiltrat, deci şi o terapie nutriţională agresivă, care este mai importantă la pacienţii hipercatabolici. Mortalitatea prin această procedură este mare, datorită aplicării sale pacienţilor cu IRA aflaţi în stare critică. Durata de supravieţuire a fost crescută prin continuarea tratamentului prin dializă convenţională, datorită îmbunătăţirii stării de nutriţie.

Avantajele metodelor continue:
– stabilitate hemodinamică;
– nutriţie adecvată;
– lipsa dezechilibrelor hidroelectrolitice brutale;
– corecţie agresivă a dezechilibrului acidobazic;
– ultrafiltrare importantă;
– eliminare mediatori inflamaţie (discutabil).

Dezavantaje:
– imobilizare prelungită;
– încărcare cu lactat; depăşită prin folosirea soluţiilor cu bicarbonat;

– anticoagulare continuă.

b. Complicații

Cele mai importante complicații sunt cele legate de abordul vascular. Prezența cateterelor poate duce la infecții și sepsis, mai frecvent decât alte catetere, datorită localizării lor în apropierea zonei perineale. De asemenea, se mai menționează tromboze și dilatații anevrismale, hemoragii la locul cateterizării. Mai pot apărea hemoragii și cu alte sedii, datorită heparinizării (această situație poate fi soluționată prin folosirea heparinizării regionale sau a dozelor mici de heparină). Nu este necesară anticoagularea la pacienții cu coagulopatie secundară unei afectări hepatice sau la cei cu trombocitopenie.

c. Medicamentele și hemofiltrarea

Factorul care limitează permeabilitatea membranară din hemofiltrare pentru medicamente este legarea acestora de proteine. Majoritatea medicamentelor sunt solviți de dimensiuni mici, iar mărimea dozei nu influențează difuziunea de-a lungul membranei. În clinică, aprecierea „îndepărtării" unui medicament se face prin măsurarea concentrației acestuia din ultrafiltrat și multiplicarea valorii cu rata de ultrafiltrare.

3. Dializa peritoneală în IRA

Deși DP este mai puțin eficace decât HD, sunt anumite condiții în care este utilă: pacienții cu risc de hipotensiune în HD – șoc, insuficiență cardiacă congestivă severă, IMA, boală coronariană ischemică, afecțiuni cerebrovasculare, pacienții cu risc de sângerare. La copiii cu IRA se preferă DP, datorită imposibilității realizării unui abord vascular pentru HD. La adulți se preferă DP la cei care nu au forme hipercatabolice de boală și la cei la care nu au apărut complicații (ex. hiperpotasemie). Eliminarea de K prin DP este redusă, astfel încât la o concentrație serică de 7 mEq/l, rata de eliminare este de 12 mEq/h sau chiar mai mică. Kayexalatul ajută la îndepărtarea a 30 mEq/l K, fiind mult mai eficient decât DP. La pacienții cu hiperkalemie necontrolată, se alege HD. Alte complicații care necesită HD sunt acidoza lactică severă și hipercalcemia. În DP există o eliminare lentă a acidului lactic, iar absorbția substanțelor tampon din dializat este foarte înceată. Acetatul sau bicarbonatul din soluția de dializă sunt mult mai bune ca tampoane anionice decât lactatul. Pacienții cu IRA care au hipercatabolism (posttraumatic, postoperator, sepsis), care necesită terapie nutrițională agresivă nu sunt buni candidați pentru DP.

COMPLICAȚIILE IRA

Infecții

30-75% din cazuri sunt însoțite de o complicație infecțioasă; cele mai frecvente localizări sunt: plăgile postoperatorii, plămân, tract urinar, catetere venoase sau arteriale. Factorii predispozanți: imunodepresia din uremie, malnutriția. Antibioprofilaxia crește riscul dezvoltării unei complicații infecțioase.

Complicații cardiopulmonare

Atât în era predialitică, cât și în prezent, complicațiile cardiopulmonare reprezintă cauza principală de deces. În era predialitică, cele mai frecvente erau: supraîncărcarea hidrosalină cu HTA și insuficiență cardiacă; în prezent, la hemodializați apar în mod frecvent: aritmii, insuficiență cardiacă, IMA, stop cardiac. EPA apare secundar supraîncărcării volemice, ca urmare a oligoanuriei.

Complicații hemoragice

Intensitatea diatezei hemoragice din IRA este direct proporțională cu intensitatea și durata azotemiei; factorii care contribuie la complicațiile hemoragice: disfuncția plachetară (secundară toxinelor din sângele uremic), anemia, trombocitopenie ușoară, uneori deficite de factori ai coagulării, în special a celor dependenți de vitamina K. Cele mai frecvente sunt hemoragiile digestive, motiv pentru care se efectuează profilaxie cu blocante H2. Dializa îmbunătățește funcția plachetară. La pacienții cu risc hemoragic crescut se pot administra:

- desmopresină 0,3g/kg i.v. sau s.c.(efectul se menține 4 ore); mecanisme de acțiune: crește eliberarea factorului von Willebrand din celulele endoteliale, crește eliberarea de factor VIII din hepatocite, crește captarea serotoninei și eliberarea de ATP de către trombocitele activate; efect secundar: tahifilaxia;
- crioprecipitat în pev; mecanism de acțiune necunoscut;
- estrogeni conjugați: 0,6mg/kg/zi i.v., timp de 5 zile; efectul se menține circa 14 zile;
- hemodializă fără heparină (cu citrat sau prostaciclină) sau fără anticoagulant (dar necesită un flux sanguin peste 250ml/min).

EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU IRA

Factorii de prognostic sever:

- afectare multiorganică, sindrom de insuficiență multiplă de organe;
- IRA oligurică;
- vârsta avansată;

• complicațiile infecțioase;

• insuficiența respiratorie, necesitatea de ventilație asistată.

În evoluția IRA, sunt descrise 3 stadii: oliguric, de reluare a diurezei, de recuperare funcțională renală.

Durata oliguriei este de zile sau săptămâni; la bolnavii vârstnici și la cei cu afecțiune cauzală severă, se consideră ca o limită „normală“ a oligoanuriei durata de 24 zile. Prelungirea acesteia peste 30 de zile denotă o afecțiune renală cu leziuni ireversibile (ex. necroza corticală bilaterală, glomerulonefrita rapid progresivă); IRA a devenit IRC și va impune un mijloc de epurare extrarenală, ca unică modalitate de supraviețuire a bolnavului.

În IRA, reluarea diurezei se face progresiv, cu o creștere zilnică a diurezei cu 500ml față de ziua precedentă, alteori cu dublarea volumului de la o zi la alta.

Diureza poate depăși 5 litri/24h, atunci când bolnavul se hiperhidratează sau când perioada oligurică a fost lungă și însoțită de hipercatabolism. În această perioadă – pe lângă eventuale complicații infecțioase, hemoragice – riscul vital îl prezintă hipokalemia. Se vor urmări cu atenție ionograma urinară și sanguină, EKG; se poate administra K per os sau parenteral, dar semnificativă este adaptarea soluției de dializă (soluții cu concentrație crescută de potasiu).

În mod obișnuit, valorile ureei serice continuă să crească în primele zile după reluarea diurezei. Aceasta deoarece urina este de calitate proastă – în cantitate suficientă – extracția urinară de uree fiind redusă (valori de 1-5g/l); pe măsură ce funcția tubulară se normalizează, concentrația de uree urinară se va apropia de o cifră „convenabilă“, care să permită scăderea ureei sanguine.

Bibliografie

1. Brenner BM, Rector FC Jr: the Kidnez, WB Sanders, 2000.
2. Ciocâlteu A: Nefrologie, Infomedica, 2001.
3. Daugirdas JD, Blake PJ, todd IS: handbook of Dialysis, third edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
4. Firth JD: The clinical approach to the patient with acute renal failure, Oxford Textbook of Clinical Medicine, Oxford Medical Publications, 1998.
5. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The principles and Practice of Nephrology, Kluwer Academic Publisher, London.
6. Klouche K, Beraud JJ: Nutrition in Acute Renal Failure, Progress in Acute Renal Failure, Warwick Printing Company Ltd. 1998.
7. Massry SG, Glassock R: Textbook of Nephrology, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.
8. Ratcliffe PJ: The pathophysiology of acute renal failure, Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publications, 1998.
9. Ronco C, Bellomo R: Renal replacements methods in acute renal failure, Clinical Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical publications, 1998.
10. Schrier RW, Gottschalk CW: Diseases of the Kidney, Boston, 1996.
11. Schrier RW: Manual of Nephrology, LW&W, 2004.
12. Suki and Massry: Therapy of Renal Diseases and Related Disorders, Kluwer Academic Publishers, 2001.
13. Weinberg JM: The cell biology of ischaemic renal injury, Kidney Int., 1991.
14. Winckel A, Chanard J; Therapeutic Management of Acute Renal Failure, Progress in Acute Renal Failure, Warwick Printing Company Ltd, 1998.

capitolul 16

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Rădulescu Daniela, David Cristiana, Ciocâlteu Alina, Mocanu Bogdan, Costache Dana Mihaela

1. DEFINIȚIE. ETIOLOGIE. EPIDEMIOLOGIE

• DEFINIȚIE

Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom definit prin diminuarea progresivă și ireversibilă a ratei filtrării glomerulare (RFG) și creșterea creatininemiei. De obicei, este urmarea evoluției bolilor cronice renale bilaterale; uneori, IRC survine după o afecțiune acută, de exemplu, necroza corticală bilaterală, după nefrectomie de necesitate (pionefroză litiazică) sau accidentală a unui rinichi unic chirurgical sau congenital. IRC terminală (IRCT) definește stadiul tardiv al IRC în care, în afara metodelor de epurare extrarenală, supraviețuirea nu este posibilă.

EPIDEMIOLOGIE. ETIOLOGIE. FACTORI DE RISC

Insuficiența renală cronică nu este o boală rară în populație. În 1999, în România, incidența IRCT era de 125-160 cazuri/milion populație. În anul 2000, pe glob, incidența cea mai ridicată a IRCT era cea din Japonia (1600 bolnavi/milion populație), urmată de SUA (1200 bolnavi/milion populație). În Europa de vest, cca 600-800 pacienți/milion populație suferă de această afecțiune.

Cauzele IRC în ordinea descrescândă a frecvenței sunt:

– Diabetul zaharat
– HTA
– Glomerulopatii
– Boli chistice
– Nefropatii tubulointerstițiale cronice
– Neoplazii.

Diabetul zaharat și HTA reprezintă circa 60% din totalitatea cauzelor IRC. În ultimii 10 ani, incidența IRC secundară diabetului s-a dublat, iar incidența IRC secundară HTA a cunoscut o creștere cu cca. 20%; în schimb, numărul cazurilor de IRC secundare glomerulopatiilor sau bolilor chistice a rămas neschimbat.

Principalii factori de risc ai IRC sunt: vârsta, rasa, sexul și antecedentele familiale. Incidența IRC crește cu vârsta; excepție de la această regulă fac diabeticii: peste 60% evoluează către IRC cu mult înaintea vârstei de 64 ani.

2. PATOGENIA IRC

La majoritatea bolnavilor cu leziuni renale bilaterale, evoluția se face spre IRCT, chiar dacă

boala inițială se află în remisiune. Declinul funcției renale se produce linear, la pacienți cu IRC, datorată glomerulonefritelor cronice, nefropatiilor tubulointerstițiale cronice sau nefropatiei diabetice. Pacienții cu boală polichistică renală au mult timp funcția renală stabilă; când se suprapune insuficiența renală, aceasta progresează rapid. La unii pacienți cu o boală cronică, funcția renală se menține mulți ani stabilă; este cazul nefrosclerozei hipertensive, la care sunt controlate valorile TA, în special diastolice, sau al uropatiei obstructive la care s-a ridicat obstrucția. Pacienții cu glomerulonefrite cronice și cei cu boală polichistică renală, evoluează mai rapid spre IRCT decât cei cu nefroscleroză hipertensivă, sau cei cu nefropatii tubulointerstițiale cronice. Prezența și severitatea proteinuriei și/sau a HTA grăbesc declinul funcției renale, indiferent de boala de bază.

MECANISMELE PROGRESIEI IRC

Clasic, două teorii încercau să explice evoluția inevitabilă către IRCT a unei afecțiuni cronice renale: *teoria nefronului intact* și *teoria nefronului patologic*. Prima teorie considera că doar o parte din nefroni sunt afectați de boala primară renală, restul rămân intacți și funcționează normal. Pe măsură ce procesul patologic inițial avansează, se distrug progresiv din nefroni. Teoria nefronului patologic susține alterarea tuturor nefronilor în grade variabile, fiind susținută de evidențierea modificărilor în toți nefronii, cu diferențe de alterare la nivelul segmentelor nefronului.

Ipoteza actuală a progresiei bolilor renale cu IRC este o combinație a primelor două. Ea susține că progresia către IRCT nu se datorește leziunilor morfologice ale bolii inițiale, ci în principal, mecanismelor de adaptare compensatorie a rinichiului, care încearcă (inițial chiar reușesc) să normalizeze funcția renală; ulterior, respectivele mecanisme pot fi considerate de maladaptare, distrugând nefron după nefron. Inițial, se produce hipertrofie anatomică și funcțională a nefronilor restanți. Acest proces reușește să restabilească RFG prin creșterea coeficientului de filtrare per nefron și a presiunii intraglomerulare, ca urmare a vasodilatației preferențiale la nivelul arteriolei aferente. Cresc, de asemenea, procesele de reabsorbție și secreție tubulară per nefron. În timp, suprasolicitarea nefronilor duce la alterări la toate nivelele. ***Glomeruloscleroza, leziunile tubulointerstițiale și scleroza vasculară*** sunt procese într-o strânsă interdependență care reprezintă ***mecanismele de adaptare ("maladaptare") compensatorie*** ale rinichiului și care sunt responsabile de progresia către IRC. Ele trebuie evaluate împreună pentru a aprecia prognosticul unei nefropatii.

Tabelul I: Factorii principali care contribuie la progresia IRC

Hipertensiunea sistemică și intraglomerulară
Proteinuria
Hipertrofia glomerulară
Depozite intrarenale de fosfat de calciu
Hiperlipidemia
Dieta hiperproteică

GLOMERULOSCLEROZA

Mai mulți factori sunt considerați inițiatori ai glomerulosclerozei: hipertrofia și hiperfiltrarea glomerulară, proteinuria, dislipidemia.

Hiperfiltrarea și creșterea presiunii glomerulare. Mamiferele au o cantitate de țesut renal, de 10 ori mai mare decât le este necesară pentru a asigura homeostazia hidroelectrolitică și acidobazică; reducerea experimentală a masei de nefroni funcțional activi (NFA) la >20% din numărul inițial nu produce simptomatologie de boală uremică, cu condiția ca acești nefroni restanți să rămână integri. Dar, în evoluție, apar leziuni de scleroză focală care vor distruge treptat nefronii restanți. După extirparea a < 80% din parenchimul renal, primul mecanism compensator are loc în hemodinamica microcirculației glomerulare și constă în **scăderea rezistenței vasculare preglomerulare**, ceea ce va duce la creșterea fluxului glomerular și a presiunii hidrostatice transglomerulare, cu apariția **hiperfiltrării**. Mecanismul are efecte benefice prin aducerea RFG la valori apropiate celor anterioare extirpării de NFA, dar persistența acestei hipertensiuni intrarenale lezează capilarele și distruge nefronii; se produc leziuni de glomeruloscleroză care evoluează în paralel cu proteinurie progresivă și cu declinul funcției renale. Modalitățile dovedite și în clinică, de a avea efect de încetinire a evoluției către IRC sunt:

– administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC); aceștia au două mecanisme de acțiune: reduc presiunea arterială sistemică, deci și pe cea din artera renală și scad presiunea arterială postglomerulară (presiunea din arteriola eferentă este controlată de angiotensina II, iar IEC scad producția de angiotensină II); astfel, IEC scad presiunea transcapilară. Eficacitatea renoprotectivă a IEC este mai mare la proteinurici. Incidența efectelor secundare ale IEC (hiperkaliemie, creșterea creatininei) sunt notate rar,

în afara contraindicațiilor absolute ale IEC. Hiperkaliemia poate fi evidențiată prin dietă, excluderea diureticelor economisatoare de potasiu, suplimente vitaminice cu potasiu. Creșterea creatininemiei – în afara cazurilor de stenoză bilaterală de arteră renală (contraindicație absolută) apare mai frecvent la pacienții cu hipovolemie, marii aterosclerotici, diabetici, fumători etc. care au – de asemenea, stenoze subclinice de artere renale. În afara acestor cazuri, creșterea creatininemiei cu < 30% este chiar un marker al efectului renoprotector al IEC și nu reprezintă indicație de întrerupere a IEC.

Eficiența renoprotectoare a IEC a fost dovedită la pacienții cu DZ tip I.

– inhibitorii receptorilor de angiotensină au, de asemenea, efect renoprotector similar IEC, dar prin mecanisme diferite: blochează repectorii AT1 ai angiotensinei AII (blocând astfel, acțiunea A II din toate sursele, pe când IEC inhibă numai formarea AII pe calea ECA), lăsând liberi receptorii AT2 (implicați în producția renală de oxid nitric și în conversia intrarenală a PGE_2 în PGF_2). Renoprotecția inhibitorilor receptorilor angiotensinei a fost dovedită în nefropatia diabetică constituită din DZ tip II, în care eficiența IEC este îndoielnică.

Studii recente demonstrează un efect renoprotector sinergic în cazul asocierii IEC cu inhibitori ai receptorilor AII; renoprotecția este mai mare în cazul pacienților proteinurici și/sau hipertensivi.

– RFG crește foarte mult și în cazul ingestiei excesive de proteine: reducerea hipertensiunii intrarenale se poate realiza prin **dietă hipoproteică** care scade producția de angiotensină II (AG II) și rezistența arteriolară eferentă.

Hipertrofia compensatorie pe rinichiul controlateral; în primele luni după nefrectomie cresc valorile retenției azotate și ale presiunii arteriale sistemice, având ca rezultat hiperfiltrarea per nefron restant. Reducerea aportului proteic și administrarea de IEC previn hipertrofia compensatorie.

Rolul HTA sistemice. HTA apare frecvent ca rezultat al reducerii NFA și a fost dovedid ca fiind un factor de accelerare a progresiei către IRCT. În mod normal, fenomenul de autoreglare a circulației glomerulare previne transmiterea HTA către capilarele glomerulare prin vasoconstricție arteriolară aferentă; la pacienții cu boli renale cronice, autoreglarea circulației capilare glomerulare este alterată. În modelele experimentale, după ablație renală se produce vasodilatația arteriolei aferente și pierderea autoreglării; restricția proteică restabilește tonusul arteriolei aferente și autoreglarea, încetinind progresia glomerulosclerozei.

HTA sistemică acționează sinergic cu hipertrofia și hipertensiunea glomerulară în producerea glomerulosclerozei; controlul ei prin mijloace farmacologice încetinește evoluția către IRCT. Este dovedită o strânsă corelație între presiunea arterială diastolică și rata creșterii creatininemiei în timp. Efectul nefast al HTA sistemice la pacienții cu nefropatii cronice contrastează cu situația pacienților cu HTA esențială, la care declinul funcției renale se face lent și tardiv (în absența apariției HTA accelerate).

Proteinuria se datorează disruperii permselectivității atât electrice, cât și dimensionale a membranei bazele glomerulare. Transudarea de proteine plasmatice în spațiul endotelial și subendotelial inițiază hialinoză glomerulară, care la rândul ei, duce la îngustarea și obliterarea capilarelor glomerulare. Creșterea fluxului de macromolecule în spațiul mezangial, unde acestea sunt captate și metabolizate, duce la expansiunea mezangiului. Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteine produce leziuni funcționale și structurale și ale celulelor epiteliale glomerulare, ceea ce crește și mai mult permeabilitatea pentru macromolecule, creând astfel un cerc vicios.

Fumatul este un factor de risc pentru dezvoltarea microalbuminuriei, atât la persoanele normale, cât și la renalii cornici. Mecanismele implicate sunt hiperfiltrarea glomerulară și disfuncția endotelială. Oprirea fumatului este o măsură necesară la toți pacienții cu IRC.

Controlul glicemiei (cu menținerea HbA_{1C} <6,5%) la diabetici previne instalarea microalbuminuriei și a nefropatiei diabetice. Deși nu există dovezi privind efectul renoprotector al controlului glicemiei, după ce s-a instalat deja nefropatia diabetică, acesta este necesar pentru prevenția celorlalte complicații diabetice.

Dislipidemia – întâlnită de regulă în glomerulopatiile care evoluează cu sindrom nefrotic – poate produce glomeruloscleroză și fibroză tubulointerstițială. Acumularea de LDL în mezangiu duce la modificări inflamatorii în glomerulii hipertrofiați, iar LDL modificate au efect direct citotoxic asupra celulelor endoteliale, epiteliale și mezangiale. Deși există dovezi suficiente asupra efectului dislipidemiei, asupra progresiei IRC, nu sunt suficiente studii care să ateste eficacitatea renoprotectivă a corecției tulburărilor lipidice. Riscul cardiovascular crescut al renalilor obligă însă la corecția dislipidemiei prin dietă și tratament medicamentos.

Concluzii

Strategia renoprotecției diferă de la pacient la pacient. Măsurile cele mai importante sunt:

– administrarea de IEC sau/și inhibitori ai receptorilor angiotensinei, astfel încât să se atingă și să se mențină o proteinurie <0,5g/24 ore și rata de declin a RFG să fie <1ml/min/lună;
– tratamentul HTA cu menținerea unei TA <125/75mmHg la cei cu proteinurie >1g/zi și <130/80mmHg la cei cu proteinurie <1g/zi;
– dietă hipoproteică aplicată precoce;
– controlul glicemiei la diabetici (HbA_{1C} <6,5%);
– oprirea fumatului;
– corecția dislipidemiei.

Posibilitățile de renoprotecție ale măsurilor actuale sunt limitate. Deși la mulți pacienți se obține o încetinire a evoluției către IRC nici un tratament nu a reușit până în prezent să oprească în totalitate progresia insuficienței renale sau, mai mult, să inducă regresia ei. Astfel de terapii sunt încă în faza de experiment:
– inhibitorii de vasopeptidaze inhibă atât ECA, cât și endopeptidazele neutre (enzime din marginea în perie a tubilor renali implicate în catabolizarea unor substanțe vasodilatatoare, cum ar fi bradikina, peptidul natriureic atrial, adrenomedulina); studiile pe șoareci manifestă renoprotecția superioară celei oferite de IEC;
– medicamente antiinflamatoare, cu acțiune specifică asupra citokinelor sau factorilor de creștere pot induce oprirea progresiei IRC, prin acțiune asupra proceselor celulare intime ale patogeniei IRC. Până în prezent, doar micofenolatul mofetil s-a dovedit renoprotector în experimente pe animale, dar folosirea sa este limitată de imunosupresie globală pe care o induce.

Glomeruloscleroza este evenimentul final al interacțiunii dintre celulele glomerulare alterate funcțional/structural și mediatorii eliberați în cursul unei injurii renale. La producerea și amplificarea sa participă toate structurile glomerulare și factorii implicați în progresia glomerulosclerozei (hiperfiltrarea, HTA, proteinuria etc). Celulele endoteliale sunt primele afectate de o injurie glomerulară; se produce edemațierea stratului endotelial, detașarea membranei bazale, pierderea proprietăților anticoagulante (cu aderarea și agregarea de trombocite), exprimarea moleculelor de adeziune la suprafața celulară (cu infiltrarea capilarelor glomerulare cu celule inflamatorii), eliberarea factorilor proagreganți, proinflamatori și mitogeni; aceste evenimente stimulează proliferarea mezangiului și inițiază glomeruloscleroza prin hialinoză glomerulară cu îngustarea și ocluzia, în final, a capilarelor glomerulare .

Trombocitele activate de leziunile glomerulare eliberează substanțe vasoactive și citokine, stimulează coagularea intraglomerulară (cu apariția de trombi intraglomerulari), activează monocitele și eliberează factori de creștere. Monocitele încheie lanțul evenimentelor ce duc la glomeruloscleroză, eliberând o multitudine de mediatori cu efect proinflamator sau efect de creștere celulară; secundar activării monocitelor/macrofagelor se produce infiltrarea glomerulară cu fibroblaste sau miofibroblaste.

Celulele glomerulare activate – inițial de injuria primară glomerulară (hemodinamică, mecanică, metabolică sau imunologică), ulterior de cascada de mediatori – sintetizează cantități crescute de componente ale matricei extracelulare: colagen, fibronectină și proteoglicani ducând la glomeruloscleroză.

LEZIUNILE TUBULOINTERSTIȚIALE

Modificările adaptative tubulare. Indiferent dacă leziunile inițiale sunt tubulointerstițiale sau glomerulare, pe măsură ce NFA se reduc, tubii suferă în paralel cu glomerulii modificări adaptative la nivelul tubilor contorți proximali: creșterea reabsorbției sodiului, creșterea consumului de oxigen, hiperproducția de amoniu.

Proteinuria patologică e însoțită nu numai de glomeruloscleroză, dar are efect nefast și asupra structurilor tubulointerstițiale, producând inflamație și fibroză. Mecanismul principal este considerat reabsorbția excesivă și supraîncărcarea cu proteine a tubului contort proximal; se produce precipitarea lor intraluminală cu obstrucția lumenului, disruperea membranei tubulare și eliberarea proteinei Thamm-Horsfall în interstițiu (proteină cu efect inflamator prin activarea neutrofilelor care eliberează enzime lizozomale și prin activarea complementului).

Lipide. Rolul toxic al lipidelor asupra stucturilor tubulointerstițiale este în strânsă relație cu efectul proteinuriei. Lipoproteinele filtrate glomerular sunt reabsorbite la nivelul tubilor care le oxidează și le transformă în particule cu efect direct citotoxic.

Calciul și fosfații. În rinichii bolnavilor cu IRCT există depozite de fosfat de calciu, ceea ce sugerează că nefrocalcinoza ar contribui la progresia leziunilor renale.

SCLEROZA VASCULARĂ

Scleroza și hialinoza vasculară – considerate clasic a fi apanajul numai al nefropatiilor cu HTA

secundară – a fost evidențiată în multe din biopsiile efectuate la pacienți care nu aveau încă HTA și nici IRC. Mecanismul principal prin care leziunile vasculare intervin în declinul funcției renale este ischemia glomerulară și tubulară. Pericitele adventiciale – în condițiile leziunilor vasculare – sunt activate, proliferează și migrează în interstițiul renal unde se transformă în miofibroblaste, contribuind la procesele de fibroză.

3. FIZIOPATOLOGIA IRC

a. Tulburările metabolismului hidric și electrolitic în IRC

Echilibrul hidrosodat este mult timp prezervat în IRC, datorită păstrării echilibrului glomerulotubular: scăderea RFG determină creșterea reabsorbției de apă și sare. Scăderea capacității de concentrare tubulară apare din stadiul decompensat al IRC, astfel încât densitatea urinei este scăzută indiferent de boala renală de fond. Scăderea precoce a capacității de concentrare urinară, chiar înaintea apariției IRC, se înregistrează la pacienții cu nefropatii tubulointerstițiale cronice, datorită leziunilor tubulare distale de însoțire (nefrite cu pierdere de sare); acești pacienți au poliurie, hipovolemie și tendință la deshidratare, hiponatremie și acidoză hipercloremică. Hiponatremia cu hipovolemie poate apărea în IRC și după administrarea excesivă de diuretice saluretice sau osmotice, după pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree), în situațiile constituirii celui de-al treilea spațiu (pancreatite, peritonite, arsuri, peritonită etc.) sau după diete abuziv hiposodate.

Scăderea capacității de diluție a urinei și a excreției sodiului apar în stadii avansate ale IRC (RFG < 10ml/min); ca urmare, în IRCT se constată tendință la expansiunea volumului extracelular, hipernatremie, HTA (volum-dependentă) și edeme. Menținerea echilibrului hidrosodat la acești pacienți este dificilă, necesitând restricție hidrică și de sare. Restricția numai de sare poate determina hiponatremie cu hipervolemie (hiponatremie de diluție), deși sodiul total al organismului este crescut. Hiponatremia diluțională este mai frecvent întâlnită la pacienți cu insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic sau ciroză hepatică.

Datorită alterării capacității de excreție a apei din IRC, aportul zilnic de lichide trebuie să fie egal cu diureza plus maxim 500 ml; astfel, se evită pe de o parte deshidratarea (ceea ce ar crește azotemia) și pe de altă parte, hiperhidratarea. Dacă există pierderi adiționale de lichide (transpirații, diaree, febră, vărsături), aportul hidric trebuie crescut cu monitorizarea atentă a diurezei și a semnelor de hiperhidratare.

Aportul de sare trebuie să fie normal la pacienții cu IRC, cu excepția situațiilor în care există HTA, insuficiență cardiacă sau edeme. Creșterea aportului de sare este indicat în toate situațiile în care există pierderi adiționale (nefrite cu pierdere de sare, pierderi gastrointestinale, cutanate etc).

Potasiul seric este menținut mult timp în limite normale (3,5-5mEq/L) în IRC datorită mecanismelor de adaptare extrarenale și renale. Scăderea RFG determină creșterea potasemiei; primul mecanism de adaptare al organismului constă în trecerea potasiului din spațiul extracelular în celule. Alcaloza metabolică, aldosteronul, catecolaminele, insulina stimulează captarea intracelulară a potasiului. Acidoza metabolică, hiperhidratarea celulară, hipoxia, distrugerile tisulare duc la eliberarea de potasiu din celule. În condiții de insuficiență renală participă și epiteliul colonic, la nivelul căruia se produce secreție crescută de potasiu. Un sindrom diareic acut poate diminua hiperkaliemia unui renal cronic. Cele mai importante mecanisme de adaptare sunt însă cele renale: scăderea RFG (deci a K filtrat) se însoțește de o creștere a secreției tubulare distale a potasiului.

Hiperkaliemia apare în stadii avansate ale IRC (RFG sub 10ml/min), cînd există oligurie sau în perioade de acutizări oligurice ale IRC. *Nivelul diurezei este determinant pentru potasemie.* La o diureză sub 500ml/24 ore, hiperkaliemia este regulă. Exceptând stadiul terminal și perioadele de acutizare ale IRC, hiperpotasemia poate apărea după transfuzii de sânge vechi (hemoliză), se poate datora medicației administrate (diuretice care economisesc potasiu, sare medicinală, tonice și preparate vitaminice cu potasiu) sau excesului de potasiu în dietă. Hiperkaliemia este una din tulburările paraclinice cu risc vital din IRC, necesitând terapie de urgență.

Hipokaliemia poate apărea la pacienții cu nefropatii interstițiale cronice cu leziuni tubulare distale asociate (nefritele cu pierdere de potasiu) sau cu nefropatii tubulare primitive, după administrarea în exces de diuretice de ansă, în stadiul compensat prin poliurie al IRC sau la pacienții cu poliurie după ridicarea unui obstacol urinar.

b. Alterarea metabolismului acido-bazic în IRC

Acidoza metabolică apare încă din stadii precoce (RFG 30ml/min) prin reducerea sintezei amoniului la nivelul tubilor proximali; scăderea amoniogenezei reduce eliminarea ionilor de H sub formă de NH_4 și astfel, scade regenerarea bi-

carbonatului. Acidoza metabolică este inițial compensată prin hiperventilație. În această etapă, bicarbonatul seric este scăzut, ph-ul sanguin normal, pCO_2 scăzut (acidoză metabolică + alcaloză respiratorie). Instalarea unei afecțiuni pulmonare la un uremic este de gravitate deosebită, întrucât amputează brusc compensarea prin hiperventilație și se produce acidoză mixtă metabolică și respiratorie; scad bicarbonatul seric și ph-ul sanguin și crește pCO_2.

c. Alterarea funcției de excreție a produșilor de degradare ai metabolismului celular și a substanțelor străine în IRC

Rinichiul elimină substanțe rezultate în urma catabolismului: ureea provenind din metabolismul proteinelor, acidul uric rezultat din metabolismul purinelor, creatinina din creatina musculară, bilirubina și alți produși finali din catabolismul hemoglobinei, substanțe acide, metaboliți ai hormonilor.

Ureea este rezultat al catabolismului proteinelor, fiind sintetizată la nivelul ficatului; 3 g de proteine produc 1 g de uree. Creșterea aportului proteic crește producția de uree; în insuficiența hepatică nivelul seric al ureei este scăzut. Ureea este filtrată liber la nivel glomerular, apoi suferă atât un proces de reabsorbție, cât și de secreție la nivelul tubilor; în urina finală se elimină 30-50% din ureea filtrată, restul fiind reciclat în cadrul proceselor de concentrare urinară. La un regim normal de proteine de 60-120g/zi, în urină se elimină 20-40g uree/zi. În afara aportului proteic, nivelul ureei sanguine se corelează cu RFG și debitul urinar. Datorită rolului ureei în mecanismele de concentrare urinară, se înregistrează diferențe ale fracției eliminate urinar în funcție de debitul urinar: la un debit urinar de peste 2ml/min reabsorbția ureei în tubii distali este redusă și se elimină urinar circa 60% din ureea filtrată; la un debit urinar sub 1ml/min numai aproximativ 30% din ureea filtrată este eliminată în urina finală. Datorită influenței aportului proteic și al proceselor la nivel tubular, nivelul uremiei nu poate fi folosit ca indicator fidel al RFG.

Scăderea progresivă a NFA în IRC e însoțită de acumularea ureei, dar aceasta este considerată o toxină uremică de importanță redusă; la valori de peste 500mg%, ureea este responsabilă doar de greață și hipotermie (datorită alterării transportului activ al sodiului prin membranele celulare). Uremia se dovedește letală la animale, când concentrația sanguină depășește 1.300mg%. Numele de boală uremică este folosit mai mult cu caracter istoric, deoarece ureea a fost prima toxină evidențiată paraclinic în IRC.

În afara deficitului renal de eliminare a ureei, în IRC pot interveni în creșterea ureei sanguine și alți factori. Producția crescută de uree (hipercatabolism de diferite cauze, exces de proteine în dietă) și/sau scăderea debitului urinar (deficit de aport hidric, pierderi etc.) pot determina creșteri bruște ale ureei sanguine, cum se întâmplă în acutizările de diverse cauze ale IRC. Aceste creșteri sunt greu suportate de pacienți nu atât datorită creșterii ureei – creștere care este disproporționată față de creatinină și care este deci un marker al acutizării – ci datorită diselectrolitemiilor asociate. Valorile crescute ale ureei sunt cu atât mai greu de suportat, cu cât creșterile sunt mai bruște și cu cât bolnavul este mai vârstnic; de exemplu, un pacient tânăr poate suporta creșteri lente ale ureei sanguine până la 600mg/dl fără a se constata alterări ale stării de conștiență pe când un vârstnic care înregistrează rapid creșteri la valori asemănătoare – sau mai mici – ale ureei sanguine, este, de obicei, în comă.

Concentrația ureei sanguine participă la formula de calcul a osmolarității sanguine [2(Na + 10) + uree/60 + glucoză/180]. Aceasta arată că administrarea unui diuretic osmotic în încercarea de a „forța" diureza la un pacient oliguric și cu uree sanguină crescută este inutilă și chiar periculoasă.

Dozarea ureei urinare oferă date asupra filtratului glomerular, stării de hidratare a pacientului și capacității funcționale a tubilor. În funcție de nivelul ureei urinare, se poate aprecia cantitatea de proteine de recomandată pacientului în dietă.

Creatinina este un produs al degradării neenzimatice a creatinei și fosfatcreatinei din mușchi; ea reprezintă elementul esențial în IRC pentru aprecierea numărului de NFA, gradului de severitate al IRC, mărimii RFG. Creatinina este filtrată glomerular liber și suferă, chiar la individul normal, un proces moderat de secreție tubulară. Acest proces de secreție este considerat nesemnificativ în practica curentă: nivelul creatininemiei poate fi folosit ca indicator al RFG. Teoretic, producția de creatinină nu depinde de aportul proteic, iar excreția de creatinină este egală cu producția. Cu toate acestea, nivelul creatininei scade cu până la 15% când dieta nu conține creatină. Acest lucru reprezintă o altă limită a folosirii clearance-ului de creatinină ca indicator fidel al RFG. Nivelul creatininemiei poate fi folosit ca indicator al masei musculare a individului. Vârstnicii au creatininurie și creatininemie mai mici, datorită reducerii masei musculare.

În stadii avansate ale IRC, secreția tubulară de creatinină devine semnificativă, astfel că clearance-ul de creatinină supraestimează nivelul real al

RFG. La aceasta se adaugă în IRCT şi un proces de degradare extrarenală a creatininei la nivel intestinal (flora intestinală reciclează creatinina în creatină).

Sindromul uremic. Uremia sau sindromul uremic – a fost definită pentru prima dată în 1931 de Fischberg, ca fiind ansamblul de semne şi simptome datorate pierderii funcţiei renale normale: encefalopatie, neuropatie, osteodistrofie renală, calcificări ale ţesuturilor moi, necroza ţesuturilor moi, prurit, dislipidemie, intoleranţă la glucoză, hiperinsulinism, anemie, tendinţă la sângerare, tulburări imunologice, cardiomiopatie, miopatie, tulburări sexuale. Apariţia şi intensitatea acestora depind de rapiditatea instalării, boala renală primară, caracteristicile fiecărui pacient şi tratamentul pe care l-a efectuat.

Sunt definite ca toxine uremice, acele substanţe ce se acumulează în serul uremicilor şi care produc tulburările metabolice şi disfuncţiile de organ din cadrul uremiei (tabelul II). Aceste tulburări dispar

Tabelul II: Substanţe cu greutate moleculară mică sau medie etichetate ca toxine uremice şi efectelor lor principale

TOXINĂ UREMICĂ	EFECTE
Ureea	Greaţă, hipotermie la valori peste 500mg/dl, deprimarea funcţiei eritrocitelor
Creatinina	
Acidul uric	Rar gută la valori peste 10mg/dl
Poliaminele (spermină, spermidină etc.)	Inhibarea eritropoiezei
Guanidinele	Polineuropatie, miopatie, inhibarea eritropoiezei, hemoliză
Pirimidine (orotidină, acid orotic, pseudouridină)	Rezistenţa la insulină
Indoli, fenoli	Encefalopatia uremică, inhibarea eritropoiezei, deprimarea limfocitelor, prurit
Homocisteină	Hiperlipoproteinemie, ateromatoză accelerată, hemoliză
PTH	Afectare osoasă, rezistenţa la insulină, inhibarea eritropoiezei
Polipeptide	Depresia apărării imune
Proteine (beta 2-microglobulina, lizozim-proteaze, ribonucleaze)	Amiloidoza de dializă, alterarea funcţiei monocitelor
Acid hipuric, acid hidroxihipuric	
Amine alifatice	Rezistenţă la insulină
Oxid nitric	Depresia imunităţii, afectare hepatică
Aminoacizi	Trombocitopatie, sindrom hemoragipar
	Disfuncţie leucocitară

doar parţial, după iniţierea terapiei de epurare extrarenală; explicaţia rezidă din greutatea moleculară a toxinei uremice (toxinele cu greutate moleculară mică sunt rapid înlăturate prin dializă, cele cu greutate moleculară medie sau mare au un clearance incomplet) şi din legarea de proteinele plasmatice (substanţele care circulă legate de proteine nu vor fi dializate).

Rolul toxic al uneia sau alteia din substanţele etichetate ca toxine uremice nu este precizat; unele dintre ele- cum sunt ureea, creatinina – sunt numite „pseudotoxine uremice", ele fiind mai mult markeri ai reducerii RFG, decât dovedite a avea efect toxic. Parathormonul este considerată o toxină uremică majoră, ale cărei efecte sunt determinate de creşterea concentraţiei calciului intracelular: prurit, necroza ţesuturilor moi, osteodistrofia renală, calcificări tisulare, alterări ale electroencefalogramei şi electromiogramei, tulburări de conducere cardiace, reducerea eritropoiezei, rezistenţa la insulină etc.

„Moleculele medii" sunt produşi finali ai glicozilării avansate a peptidelor care se acumulează în IRC atât la diabetici, cât şi la nondiabetici şi au o greutate moleculară medie de 10.000 D. Aceste substanţe stimulează eliberarea de citokine din ţesuturi; ele au efect asupra moleculei de β_2-microglobulină (acumularea de β_2-microglobulină modificată fiind implicată în apariţia amiloidozei de dializă, eliberarea de factor de necroză tumorală α şi interleukină 1β din macrofage, pe când acumularea de β_2-microglobulină normală nu are aceste efecte). Hemodializa cu membrane clasice de cuprophan, înlătură în proporţie redusă aceşti produşi ai glicozilării peptidelor. Utilizarea membranelor cu flux crescut e însoţită de un clearance mai bun al acestor produşi, dar concentraţiile se-

rice revin la nivelele anterioare ședinței de dializă după numai 3 ore.

d. Reglarea presiunii arteriale

Toate componentele sistemului renină-angiotensină (SRA) – sistem reglator al presiunii arteriale și al volumului intravascular – sunt produse în principal la nivel renal, existând și surse extrarenale secretante. Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular, ca răspuns la reducerea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă sau a scăderii concentrației de NaCl în fluidul din tubii distali. Renina stimulează transformarea angiotensinei I, în angiotensină II (AG II) sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei.

AG II acționează pe de o parte la nivel glomerular, producând vasoconstricția arteriolei eferente și determinând creșterea presiunii de ultrafiltrare glomerulară; acest mecanism stă la baza proprietății de autoreglare a RFG, care rămâne constantă o bună perioadă la variații apreciabile ale presiunii de perfuzie renală. Administrarea de IEC la pacienți cu perfuzie renală scăzută anulează fenomenul de autoreglare și determină o scădere brutală a RFG. În același timp, AG II acționează la nivel tubular, crescând reabsorbția proximală de sodiu. La nivel vascular, AG II crește rezistența vasculară periferică (RVP) prin contracția musculaturii netede din pereții vaselor. În plus, stimulează producția de aldosteron care determină creșterea reabsorbției tubulare distale de sodiu și a secreției de potasiu. Astfel, AG II determină creșterea presiunii arteriale. Creșterea presiunii arteriale secundară secreției de AG II duce, la rândul ei, la creșterea natriurezei prin inhibarea reabsorbției proximale de sodiu, ceea ce este cunoscut sub denumirea de natriureză de hiperpresiune sau raport presiune-natriureză.

În IRC, raportul presiune-natriureză este alterat: creșterea presiunii arteriale nu crește eficient natriureza, ceea ce duce la retenție hidrosalină și HTA.

Pe de altă parte, secreția reninei este inadecvat de mare pentru valorile presiunii arteriale și a sodiului total al organismului; inhibarea secreției reninei ca răspuns la încărcarea cu sare este inadecvată. Activarea excesivă a reninei apare în majoritatea bolilor renale cronice, încă înainte de instalarea IRC și factorul principal responsabil este ischemia renală, dovadă fiind faptul că activitatea reninei plasmatice este mult mai crescută la pacienții cu boli renale vasculare decât la cei cu afectări glomerulare sau interstițiale. Secreția excesivă de renină apare nu numai din aparatul juxtaglomerular, dar și din sediile extrarenale; este crescută nu numai activitatea reninei plasmatice, ci și concentrația sa tisulară. Pe măsura progresiei IRC și alterării RFG, ischemia intrarenală se accentuează, ceea ce duce la creșterea secreției de renină. În zonele ischemice, presiunea arterială nu crește niciodată suficient pentru a menține o presiune glomerulară normală, astfel încât secreția de renină este stimulată permanent, ceea ce expune zonele reziduale ale rinichiului la combinația nefastă HTA + renină circulantă crescută.

e. Reglarea eritropoiezei

Eritropoietina (EPO) este un hormon glicoproteic care controlează producția de eritrocite prin stimularea proliferării și diferențierii celulei stem eritroide, care are receptori specifici de suprafață pentru EPO. Locul principal de sinteză al EPO este rinichiul, la nivelul celulelor endoteliale din vasele de sânge peritubulare. Controlul sintezei este realizat de o proteină hem (un senzor de oxigen) situată în vecinătatea tubilor proximali, care în momentul scăderii concentrației de oxigen tisular devine deoxiconformată și declanșează sinteza de EPO; în același timp, se înregistrează și creșterea numărului de celule producătoare de EPO. În IRC, paralel cu scăderea RFG și creșterea creatininemiei, se produce și scăderea progresivă a sintezei de EPO; anemia este normocromă, normocitară, cu reticulocite normale sau scăzute și cu frotiu periferic normal; măduva osoasă este normală; de asemenea, sunt normale testele care evidențiază dinamica fierului (sideremie, capacitate totală de legare a fierului, coeficient de saturare al transferinei).

Eritropoietina este sintetizată în mod normal, în proporții foarte reduse și extrarenal, în special în ficat. La pacienții cu IRC, pe măsura scăderii sintezei renale, se înregistrează o creștere a sintezei extrarenale a EPO, care poate crește nivelul sanguin al EPO cu peste 10%; astfel se explică de ce la anefrici sau la pacienții cu IRC terminală (clearance creatinină sub 10ml/min), nu se înregistrează o scădere a numărului de hematii sub 2 milioane, decât dacă intervin alte complicații (pierderi sanguine, hemoliză etc). Există și alte circumstanțe patologice în care se înregistrează nivele mai mari ale EPO decât gradul alterării funcției renale. În boala polichistică renală (BPR), alterarea arhitecturii țesutului peritubular, secundar creșterii chisturilor reprezintă un stimul suplimentar de secreție a eritropoietinei; pacienții cu BPR pot avea policitemie înaintea instalării IRC, au valori mult mai mari ale hemoglobinei decât alți pacienți cu IRC și nivelul Hb poate fi normal până în stadiul decompensat al IRC. Situații asemănătoare se întâlnesc în hidronefroza bilaterală sau nefropatiile ce asociază HTA, în care is-

chemia renală cronică crește secreția de EPO. În adenocarcinomul renal, EPO poate fi sintetizată de către celulele tumorale. În perioada regenerativă posthepatită acută, la un uremic cronic se înregistrează o creștere semnificativă a secreției EPO față de valoarea anterioară episodului hepatitic viral acut.

Abuzul de transfuzii de sânge inhibă focarele extrarenale de sinteză a eritropoietinei. Terapia cu EPO recombinată umană inhibă focarele extrarenale de producere a eritropoietinei; oprirea bruscă a tratamentului va aduce pacientul sub nivelul minim de 2 milioane hematii, datorită sistării secreției EPO din toate sursele endogene.

f. Activarea vitaminei D_3 și tulburările metabolismului fosfocalcic

7-dehidrocolesterolul – sub acțiunea razelor ultraviolete – este transformat la nivelul pielii în colecalciferol (vitamina D_3). Pentru a deveni activă, vitamina D_3 trebuie să sufere 2 hidroxilări: prima sub acțiunea 25-hidroxilazei hepatocitare (cu formarea $25(OH)D_3$) și cea de-a doua sub acțiunea 1 α-hidroxilazei renale situate la nivelul tubilor contorți distali și proximali (cu formarea $1\alpha,25(OH)_2D_3$ = calcitriolul). Stimulii principali ai 1 α-hidroxilazei renale sunt scăderea PTH plasmatic și hipocalcemia, iar factorul inhibitor principal este hiperfosfatemia. Există și producție extrarenală de 1 α-hidroxilază (la nivelul osului în principal), dar de importanță clinică redusă. Calcitriolul acționează la nivelul glandei paratiroide (scăzând sinteza și eliberarea PTH), la nivelul intestinului (crescând absorbția de calciu și fosfați) și la nivelul osului (stimulând procesul de mineralizare a osteoidului și mobilizând calciul).

În IRC, pierderea progresivă a numărului de nefroni funcționali activi duce la scăderea producției renale de 1 α-hidroxilază cu scăderea consecutivă a calcitriolului seric; acidoza metabolică din IRC inhibă și ea producția de 1 α-hidroxilază. În plus, există și o rezistență a țesuturilor țintă la acțiunea calcitriolului datorată acumulării de toxine uremice, care împiedică legarea acesteia de receptorii specifici.

Scăderea calcitriolului, hipocalcemia și hiperfosfatemia sunt factori specifici IRC, care stimulează direct (și independent unul față de celălalt) sinteza și eliberarea PTH. Hiperparatiroidismul secundar din IRC reprezintă o modificare adaptativă a organismului, în încercarea de a prezerva echilibrul fosfocalcic și e însoțit de proliferarea policlonală a celulelor glandulare paratiroidiene. Creșterea PTH seric nu e însoțită însă de normalizarea calcemiei; în IRC, calciul seric este scăzut sau normal. Aceasta se datorează unei „rezistențe" a țesuturilor țintă la PTH, datorată, în principal, tot acumulării de toxine uremice. Hiperparatiroidismul secundar reprezintă cauza a circa 60% dintre afectările osoase specifice osteodistrofiei renale și apare din stadii precoce ale IRC (clearance de creatinină sub 30ml/min). Terapia hiperparatiroidismului constă în administrarea de preparate exogene de vitamină D_3, după corecția – obligatorie – a calcemiei și fosfatemiei.

Stimularea de lungă durată a glandei paratiroide poate duce la proliferarea monoclonală a celulelor glandulare, caz în care hipersecreția de PTH are loc aberant și independent de nivelul seric al calcemiei sau calcitriolului; această situație, însoțită de obicei de valori ale PTH de peste 10-12 ori normalul și de hipercalcemie și hiperfosfatemie poartă numele de hiperparatiroidism terțiar sau autonom și nu mai răspunde la tratament medical, ci numai la paratiroidectomie.

În IRC apare, cu frecvență mai mare decât la persoanele sănătoase, și deficiență de vitamina D_3 nativă ($25(OH)D_3$). Cum reacția de 1 α-hidroxilare de la nivelul rinichiului este dependentă de substrat, scăderea calcitriolului se poate datora și deficienței de $25(OH)D_3$. Numeroși factori pot fi responsabili de această deficiență în IRC. Modificarea stilului de viață cu reducerea expunerii la soare, precum și rezistența crescută a pielii la acțiunea ultravioletelor duc la scăderea sintezei cutanate. Pierderile de proteine ce leagă în plasmă vitamina D_3, pot apărea în sindromul nefrotic (pierderi urinare) sau la dializații peritoneal (pierderi prin soluția de dializă).

4. RĂSUNETUL METABOLIC AL IRC

a. Metabolismul glucidelor

Insulina este catabolizată în mod normal la nivelul rinichiului. În IRC, insulinemia bazală este crescută ca urmare a scăderii degradării sale renale, ceea ce explică episoadele frecvente de hipoglicemie la acești pacienți. La creșterea insulinemiei poate participa și creșterea secreției sale, datorită activării celulelor beta pancreatice, activare datorată hiperparatiroidismului secundar, malnutriției, acidozei metabolice severe.

În IRC scade *toleranța la glucoză*; hiperglicemiile spontane se datoresc *rezistenței crescute a*

țesuturilor periferice la acțiunea insuline, rezistență situată la nivel de postreceptor unde acționează toxine din serul uremicilor (pseudouridină, amilină, alte peptide cu GM între 1-9,5kDa). Rezistența la insulină este mai mare la nivelul mușchilor scheletici, unde scade preluarea glucozei și este mai puțin manifestă la nivel hepatic, unde crește turnover-ului glucozei și a gluconeogenezei din alanină.

Alterarea metabolismului insulinei se repercutează nu numai asupra metabolismului glucidic. Insulina stimulează preluarea aminoacizilor la nivel hepatic, sinteza proteinelor, captarea intracelulară a potasiului.

Alterările metabolismului glucidic au implicații clinice importante. Hiperglicemia spontană la un pacient uremic poate face dificilă excluderea unui diabet zaharat. În același timp, necesarul de insulină la diabeticii care dezvoltă insuficiență renală scade, datorită scăderii catabolizării renale a insulinei și anorexiei. Inițierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte rezistența periferică la glucoză este restabilită, deci necesarul de insulină ar scădea, pe de altă parte dializa normalizează în mare măsură timpul de înjumătățire plasmatic al insulinei, deci necesarul de insulină ar crește.

Metabolismul glucidic are unele paricularități la pacienții dializați peritoneal, la care există o preluare permanentă de glucoză în sânge din lichidul de dializă, mai ales când se abuzează de soluții hipertone. Majoritatea dializaților peritoneal nu dezvoltă diabet zaharat clinic și intoleranța la glucoză tinde chiar să se îmbunătățească după începerea dializei. Explicația ar consta în faptul că prin dializă peritoneală sunt epurați inhibitorii insulinei din serul uremic și există o stare cronică de hiperinsulinism.

b. Metabolismul protidic

În IRC scade toleranța pentru proteine și aparent, se poate menține un echilibru azotat cu o cantitate mai mică de 20 g proteine care conțin aminoacizi esențiali. IRC evoluează cu tulburări ale concentrației serice și intracelulare de aminoacizi și cu scăderea albuminei, transferinei și a altor proteine serice. Raportul seric dintre aminoacizii esențiali și aminoacizii neesențiali este diminuat. Concentrațiile serice ale aminoacizilor esențiali sunt scăzute prin scăderea sintezei (tirozina), creșterea catabolizării (histidina), dislocarea de pe situsurile de legare de pe albumină, de către toxine uremice (triptofan). Creșterea concentrației aminoacizilor neesențiali este secundară scăderii catabolizării de către rinichiul insuficient (citrulină) sau scăderii captării intracelulare (glutamină).

Uremicii se găsesc într-o stare de catabolism cronic: sinteza hepatică proteică este scăzută și catabolizarea proteinelor musculare este crescută. Factorii principali implicați în alterarea metabolismului proteic sunt aportul proteic scăzut, creșterea în ser a hormonilor catabolizanți, care sunt degradați insuficient de rinichi (glucagon, cortizol, catecolamine), rezistența țesuturilor la acțiunea hormonilor anabolizanți datorată acumulării toxinelor uremice. Hemodializa corectează în mare parte aceste tulburări, inclusiv prin permiterea unei diete proteice libere. Ea aduce, în schimb, factori noi; hemodializa este în sine o manevră catabolică prin eliberarea de proteaze din eritrocite în timpul ședinței de dializă, pierderi de aminoacizi în timpul hemodializei sau pierderile peritoneale de proteine la dializații peritoneal.

c. Tulburările metabolismului lipidic.

Încă din fazele precoce, IRC evoluează cu dislipidemie, ceea ce explică ateroscleroza accelerată a uremicilor chiar în absența altor factori de risc (fumat, HTA etc). Nu există o corelație între severitatea IRC, boala cauzală, vârsta, sexul bolnavului și alterările metabolismului lipidic. Riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară al uremicilor este cu atât mai mare, cu cât sunt cumulați mai mulți factori de risc. Relația „ateroscleroză – fumat", atât de discutată la indivizii normali, este extrem de evidentă la renalii cronici.

Caracteristic, IRC este acumularea de lipoproteine ce conțin apolipoproteina apo-B cu conținut crescut în trigliceride (VLDL, IDL). Cel mai frecvent apare hiperlipoproteinemie de tip IV, cu creșterea VLDL și IDL și scăderea HDL, cu apariția subclasei tardive beta-VLDL. Cauza principală a hiperlipoproteinemiei din IRC este scăderea activității lipoproteinlipazei și lipazei hepatice, prin acumulare de toxine cu efect inhibitor. Alți factori adiționali pot fi hiperinsulinismul, hiperparatiroidismul secundar, excesul de lipide în dietă pentru completarea rației calorice. Dislipidemia reprezintă și un factor de progresie al IRC: lipidele accentuează leziunile glomerulare și tubulare ale bolii de bază.

5. RĂSUNETUL DIGESTIV AL IRC

Tulburările digestive sunt prezente la orice segment al tubului digestiv și la nivelul glandelor anexe (tabelul III).

Tabelul III: Afectarea digestivă din IRC

Complicaţie	Mecanism	Cauză
– halenă uremică, stomatită – anorexie, greaţă, vărsături – hemoragie digestivă – malabsorbţie	producţie de amoniu de ureazele bacteriene acumulare produşi ai catabolismului proteic ulceraţii mucoasă, leziuni angiodisplazice, coagulopatie, amiloidoza de dializă hipofuncţia pancreasului exocrin, hiperparatiroidism	efectul uremiei
– gastropareză, diaree – chisturi hepatice, pancreatice – tulburări motilitate esofagiană	neuropatie diabetică boală polichistică renală sclerodermie	boala de bază
– ulceraţii orale, candidoză bucală – hemoragie digestivă, perforaţii gastrice – pancreatită, perforaţii colonice – hepatită – constipaţie – colită pseudomembranoasă	imunosupresive heparină, medicaţie ulcerigenă corticosteroizi transfuzii, metildopa chelatoare de fosfaţi, răşini schimbătoare de ioni antibiotice	iatrogenie

• *Cavitatea bucală, faringe, esofag*. Este caracteristică halena uremică la pacienţii cu IRC avansată; ea e însoţită adesea de jenă în masticaţie, deglutiţie şi depozite brun negricioase şi margini franjurate la nivelul limbii (limba prăjită, limba de papagal). Sunt prezente adesea ulceraţii bucale, leziuni de stomatită (fungică) sau semne de parotidită (prin suprainfecţie bacteriană). Bolnavii pot avea tulburări de deglutuţie şi disfagie în cadrul unei esofagite virale sau fungice, mai des la cei supuşi tratamentului imunodepresor. La pacienţii aflaţi în program de dializă peritoneală continuă ambulatorie, pot apărea hernie hiatală şi esofagită de reflux, datorită creşterii presiunii intraabdominale.

• *Stomac şi duoden*. Gastroduodenita hemoragică este frecventă în predializă şi se datoreşte retrodifuziei ureei şi refluxului biliar; poate fi cauză de hemoragii digestive ce accentuează anemia pacienţilor. Sângerările sunt mai frecvente la cei ce iau AINS, cortizon. La hemodializaţi, datorită administrării periodice de heparină în timpul şedinţei de dializă, sângerările oculte apar frecvent. La individul normal, pierderile sanguine nu depăşesc 1ml/zi; uremicul cronic pierde <10 ml/zi.

În IRCT apar frecvent tulburările de motilitate gastrointestinală – inclusiv gastropareză – datorită neuropatiei uremice (şi eventualei neuropatii diabetice). Acestea se manifestă prin anorexie, greaţă, vărsături, simptome ce dispar după iniţierea dializei.

La uremici, hiperaciditatea şi boala ulceroasă au o incidenţă de 25%, mult mai mare decât în populaţia generală. Factorul principal responsabil este creşterea gastrinemiei, datorită catabolizării insuficiente de către rinichiul insuficient; se pot adăuga hiperparatiroidismul secundar, stresul psihologic al dializei cronice. Inhibitorii H_2 se administrează de rutină la uremici în prezenţa unui sindrom clinic ulceros, chiar dacă ulcerul nu este evidenţiat radiologic sau endoscopic. Biopsia de mucoasă gastrică poate pune în evidenţă amiloid (corelat cu creşterea $\beta_2$microglobulinei). Frecvenţa Helicobacter pylori nu este diferită în IRC faţă de populaţia normală.

• *Intestinul subţire*. La nivelul intestinului subţire pot apărea ulceraţii sau leziuni pseudomembranoase, manifestate clinic prin meteorism abdominal, sângerări, semne de ileusul paralitic. În geneza acestor leziuni pot interveni mai mulţi factori: coagulopatia uremicilor (sângerări în pânză), infecţii bacteriene (sindrom de malabsorbţie), efectul toxic direct al amoniului.

• *Colonul*. Tulburările de tranzit sunt, de regulă, secundare administrării de fier sau de chelatori de fosfaţi. Antibioterapia cronică produce colită pseudomembranoasă. Sângerările posibile, dar rare, sunt secundare leziunilor de angiodisplazie, care sunt mai frecvente la vârstnicii hemodializaţi cronic. Diverticuloza colonică este prezentă la peste 80% dintre bolnavii cu polichistoză renală; se poate complica cu diverticulită, abcese, perforaţie a colonului. Administrarea prelungită de corticosteroizi predispune la perforaţie colonică.

• *Ficatul*. Hepatomegalia, frecventă în IRC, are etiopatogenie complexă. Hepatita virală are

incidență crescută datorită transfuziilor repetate și tratamentelor injectabile; adesea, hepatita virală acută are o evoluție anicterică, subclinică. Sideroza hepatică se datorește transfuziilor repetate și terapiei marțiale excesive. Ficatul uremic este mult mai sensibil la medicamentele hepatotoxice și disfuncționalitatea hepatică poate fi adesea corelată cu toxicitatea medicamentoasă. Uremia modifică metabolizarea hepatică a medicamentelor, crescându-le sau scăzându-le clearance-ul hepatic, ceea ce poate duce la inducție enzimatică; medicamentele cel mai frecvent implicate sunt: metildopa, alopurinol, benzodiazepine, paracetamol, ampicilină, indometacin, amidopirină. Alți factori ce contribuie la afectarea hepatică din IRC pot fi hipoxia, pierderile de aminoacizi și vitamine prin membrana dializantă. Unele celule hepatice sintetizează eritropoietină, în special la bolnavii anefrici.

• *Ascita*. O parte din hemodializații cronic dezvoltă, așa numita „ascită nefrogenă"; cauza este necunoscută și diagnosticul se pune după excluderea sindromului de subdializă sau a unor cauze specifice de ascită: hipoproteinemie, hipervolemie, pericardită constrictivă, ciroză hepatică, tuberculoză, afecțiuni neoplazice sau granulomatoase peritoneale. Prognosticul este nefavorabil, întrucât majoritatea modalităților de tratament sunt ineficace cu excepția transplantului renal.

• *Abdomenul acut în uremie*. „Peritonita" uremicului este caracteristică IRCT și se datorează neuropatiei uremice; ea se corectează după inițierea dializei; clinica trebuie corelată cu modificările biologice specifice uremiei, pentru a evita un diagnostic eronat de peritonită bacteriană. Infarctul intestinal acut, relativ frecvent la dializați, poate fi precedat de crize de angor abdominal. Etiopatogenia este multifactorială: debit cardiac scăzut, aritmii, medicamente care determină vasospasm mezenteric (propranolol), HTA, hipotensiunea arterială, administrarea intrarectală de Kayexalat și sorbitol (combinația cea mai toxică). La pacienții cu lupus eritematos sistemic, pot apărea crize dureroase abdominale datorită serozitei. Chisturile renale dobândite – frecvente la dializații de cursă lungă – se pot complica cu rupere și hemoragie retroperitoneală. Diverticulita este frecventă la dializații cu vârsta de peste 45 ani, fiind precipitată de constipația indusă de hidroxidul de aluminiu. La dializații peritoneal, fenomenele de pericolită secundare diverticulitei pot preta la confuzie cu peritonita.

6. COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ÎN UREMIE ȘI LA DIALIZAȚI

a. Hipertensiunea arterială

Peste 80% dintre pacienții cu IRC sunt hipertensivi; la o parte HTA, este prezentă înainte de instalarea IRC (HTA renoparenchimatoasă, HTA renovasculară, HTA esențială). Pe măsura progresiei IRC, incidența HTA crește, factorul esențial implicat fiind ***retenția hidrosalină și hipervolemia***: responsabile sunt alterarea raportului presiune-natriureză, iar în fazele avansate ale IRC, diminuarea RFG. Inițierea dializei cu ultrafiltrare adecvată (aducerea la „greutatea uscată") normalizează valorile TA la peste 80% dintre hipertensivi, dovadă că retenția hidrosalină este principalul mecanism patogenic hipertensiv.

Restul de 20% dintre pacienți nu răspund la ultrafiltrarea dialitică, alte mecanisme fiind implicate în patogenia HTA. ***Activarea sistemului renină angiotensină*** este cel de-al doilea factor major implicat în geneza HTA din IRC și reprezintă cauza principală a HTA la aproximativ 5-10% dintre hipertensivii dializați; activitatea reninei plasmatice este inadecvat de mare pentru valorile presiunii arteriale și a sodiului total al organismului; suprimarea secreției reninei ca răspuns la încărcarea cu sare este inadecvată. Activarea excesivă a reninei apare în majoritatea bolilor renale cronice, încă înainte de instalarea IRC. Factorul esențial care stimulează secreția de renină este ischemia renală, dovadă fiind faptul că activitatea reninei plasmatice este mult mai crescută la pacienții cu boli renale vasculare decât la cei cu afectări glomerulare sau interstițiale. În zonele ischemice, presiunea arterială nu crește niciodată suficient pentru a menține o presiune glomerulară normală, astfel încât secreția de renină este stimulată permanent, ceea ce expune zonele reziduale ale rinichiului la combinația nefastă HTA + renină circulantă crescută. În IRC, este crescută nu numai activitatea reninei plasmatice, dar și concentrația sa tisulară.

Deoarece, factorii principali de producere ai HTA sunt hipervolemia (retenția hidrosalină) și hiperactivitatea reninei plasmatice, mulți autori clasifică HTA la uremici în HTA volum-dependentă și HTA renindependentă.

Hiperactivitatea sistemului simpatic explică eficiența adrenoliticelor la uremicii hipertensivi. În geneza HTA la uremici sunt posibil implicați și ***alți factori:***

– scăderea factorilor vasodepresori medulari (medulipină);

– inhibiția sintezei de oxid nitric de către un inhibitor plasmatic din serul uremicilor;
– prezența în serul uremic a unui inhibitor oubain-like al ATP-azei Na-K;
– creșterea concentrației intracelulare a calciului la nivelul mușchiului neted vascular;
– creșterea secreției de endotelină.

Rinichiul poate fi atât cauza, cât și victima HTA:
– HTA accelerează glomeruloscleroza și progresia către IRC terminală;
– HTA este implicată în apariția altor complicații specifice: hipertrofia ventriculară stângă, insuficiența cardiacă congestivă, accelerarea aterosclerozei, alterarea complianței vaselor mari.

Tratamentul HTA depinde de stadiul IRC. Majoritatea studiilor demonstrează că, la pacienții cu IRC nedializați, terapia antihipertensivă trebuie să mențină valorile TA sub cele considerate maxime normale (140/90mmHg), evident cu evitarea hipotensiunii care ar diminua RFG. Conform Joint National Committee 6, valorile țintă ale TA la bolnavii renali cu hipertensiune sunt 125/75 mmHg la cei cu proteinurie > 1g/24 ore și 130/80 mmHg la bolnavii non-proteinurici; la aceste valori, impactul HTA asupra progresiei IRC, cât și asupra organelor țintă pare a fi minim. Reducerea aportului de sare la 5-7g/zi și tratamentul diuretic sunt primele măsuri, ținând seama că hipervolemia este factorul principal implicat în patogenia HTA din IRC. Tiazidele sunt eficiente la creatinină sub 3mg/dl, crescând excreția fracționată a sodiului, dar efectul lor este modest ca monoterapie și se preferă asocierea cu diuretice de ansă. Această asociere are mai multe avantaje: efectul asupra eliminării urinare de sodiu este sinergic, tiazidele previn rebound-ul produs de diureticele de ansă, care au durată de acțiune scurtă. Diureticele ce economisesc potasiul sunt contraindicate în IRC. Riscul hipokaliemiei după diuretice de ansă poate fi diminuat prin reducerea aportului de sare în dietă (ceea ce reduce aportul de sodiu în nefronul distal unde are loc schimbul Na-K) sau prin asocierea cu IEC.

Datorită efectelor renoprotectoare dovedite (scăderea proteinuriei, încetinirea glomerulosclerozei), precum și a efectelor cardiovasculare (regresia hipertrofiei ventriculare nu numai miocitare, dar și fibroblastice), *IEC sunt hipotensoarele de primă linie la renali și la creatinină sub 6mg/dl*; cu excepția fosinoprilului, toate IEC se elimină renal necesitând ajustarea dozelor (tabelul V). Efectul este maxim în condițiile unei depleții moderate de sare; se preferă asocierea IEC cu diuretice, evitând negativarea balanței sodice, deoarece în acest caz, sistemul renină-angiotensină este activat și efectele inhibării sale sunt amplificate. În afara efectelor secundare cunoscute (tuse la aproximativ 20% dintre pacienți, edem angioneurotic etc.), terapia cu IEC are anumite particularități la renali. (tabelul IV).

Deteriorarea bruscă a funcției renale la scurt timp de la administrarea de IEC poate fi observată la pacienți care au stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic nediagnosticate: IEC scad RFG prin înlăturarea vasoconstricției angiotensin-dependente de la ni-

Tabelul IV: Efecte secundare ale IEC la pacienții cu IRC

· *Scăderea RFG*
  – stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic
  – stări cu hiperreninemie: după tratament diuretic intensiv, insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică
  – boli specifice renale: sindrom hemolitic-uremic, HTA malignă, boală polichistică renală.

· *Hiperkaliemie*
  – pacienții cu hipoaldosteronism hiporeninemic (vârstnicii cu DZ tip II)
  – nefropatiile tubulointerstițiale cu acidoză metabolică hipercloremică.

· *Agravarea acidozei metabolice* prin scăderea reabsorbției bicarbonatului în tubii proximali

· *Agravarea anemiei* prin scăderea eritropoietinei

· *șoc anafilactic* la pacienții hemodializați cu membrane sintetice (inhibarea degradării kininei în prezența activării sistemului kininelor).

velul arteriolei eferente și sunt contraindicate la pacienții cunoscuți cu aceste afecțiuni; atenție și la pacienți cu risc crescut de stenoză ocultă de arteră renală (marii fumători cu arteriopatie periferică sau boală coronariană, precum și la vârstnicii cu diabet tip II). Precauție se impune și în fața unui examen ecografic ce evidențiază asimetrie renală.

Deteriorarea funcției renale apare și în condițiile stimulării excesive a sistemului renină-angiotensină. În practica curentă, această situație apare mai ales, după tratament diuretic intensiv, când există hipovolemie și balanță sodată negativă. De aceea, este preferabil ca înaintea inițierii terapiei cu IEC să se oprească temporar diureticele și primele doze să fie 1/2 - 1/3 din doza uzuală.

Scăderea RFG sub IEC este un efect secundar precoce, apărând în prima săptămână de tratament. În această perioadă sunt monitorizate zilnic diureza și creatininemia. La începutul terapiei cu IEC este necesară și monitorizarea kaliemiei, în special la diabetici sau la pacienții ce primesc concomitent beta-blocante sau AINS.

IEC se pot administra în combinație cu alte clase de hipotensoare; astfel, scad dozele folosite (și se reduce riscul acumulării plasmatice); uneori, se potențează efectele și se reduce incidența efectelor secundare. Cea mai folosită combinație – de primă alegere la renali – este IEC + diuretic urmată

Tabelul V: Timpul de înjumătățire și modificarea dozelor de hipotensoare în IRC și la dializați

Medicament	T½ normal/ în IRC (ore)	Ajustarea dozei / rărirea prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG> 50	RFG 10-50	RFG <10	HD	DP
Benazepril	22/30	100%	75-100%	50%	25-30%	nu
Captopril	1,9/21-32	100% 8-12h	75% 12-18h	50% 24h	25-30%	nu
Enalapril	24/34-60	100% 8-12h	75-100%	50%	20-25%	nu
Fosinopril	11-12/12-20	100%	100%	75%	nu	nu
Lisinopril	12,6/40-50	100%	50-75%	25-50%	20%	nu
Losartan	3,0/4	100%	100%	100%	nu	nu
Atenolol	6,7/15-35	100%	50%	30-50%	25-50mg	nu
Acebutolol	7,0-9/7	100%	50%	30-50%	nu	nu
Labetalol	3-9/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Metoprolol	3,5/2,5-4,5	100%	100%	100%	50mg	nu
Propranolol	2-6/1-6	100%	100%	100%	nu	nu
Clonidină	6-23/38-42	100%	100%	100%	nu	nu
Metildopa	1,5-6/6-16	8h	8-12h	12-24h	250mg	nu
Amlodipină	35-50/50	100%	100%	100%	nu	nu
Diltiazem	2-8/3,5	100%	100%	100%	nu	nu
Nifedipină	5,5/5-7	100%	100%	100%	nu	nu
Nicardipină	5,0/5-7	100%	100%	100%	nu	nu
Verapamil	3-7/2,4-4	100%	100%	100%	nu	nu
Amilorid	6-8/10-144	100%	50%	Se evită	-	-
Furosemid	0,5-1,1/2-4	100%	100%	100%	nu	nu
Indapamidă	14-18/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Tiazidice	6-8/12-20	100%	100%	Se evită	-	-
Hidralazină	2-4,5/7-16	8h	8h	8-16h	nu	nu
Minoxidil	2,8-4,2/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Prazosin	2-3/2-3	100%	100%	100%	nu	nu

Legendă: T½ = timp de înjumătățire plasmatic; RFG = rata filtrării glomerulare; HD = hemodializă; DP = dializă peritoneală.

de IEC + blocante de calciu. Diureticele tiazidice produc, în folosirea prelungită, dislipidemie moderată și cresc angiotensina II, ambele efecte fiind combătute prin asociere cu IEC. Blocantele de calciu reduc tusea provocată adesea de IEC, care la rândul lor combat edemele induse de blocantele de calciu; în plus, ambele reduc angiotensina II, cunoscută a avea rol în progresia IRC: IEC scad generarea de angiotensină II, iar blocantele de calciu corectează răspunsul renal la angiotensină II la nivel de postreceptori.

La pacienții cu IRC severă (creatininemie peste 6mg/dl), IEC nu mai sunt medicație de primă alegere și trebuie administrate cu prudență sau eliminate.

Blocantele receptorilor de angiotensină (BRA) pot fi o alternativă antihipertensivă de primă alegere în IRC la pacienții cu intoleranță sau contraindicații la IEC. Studii multicentrice efectuate după anii 2000 (MARVAL – la diabeticii noninsulinodependenți, comparație cu amlodipina), pledează pentru eficiența renoprotectivă a acestora cu depășirea unor neajunsuri ale IEC: scăderea efectelor reninei produse pe calea non-ECA, lipsa efectului asupra bradikininei (absența tusei, efect secundar frecvent al IEC).

Celelalte medicamente antihipertensive (betablocante, blocante de calciu, alfablocante, simpatolitice centrale) se administrează ca și la hipertensivii nonrenali, ținând însă seama de reducerea dozelor pentru unele medicamente (vezi tabelul V). Deoarece dozele de antihipertensive sunt dictate de răspunsul TA, riscul acumulării ca și efectele secundare sunt destul de puțin frecvente. Cel mai des se notează: bradicardie (betablocante), hiperkaliemie (diureticele economisatoare de potasiu sunt contraindicate în IRC), sedare, depresie (clonidină, metildopa).

Monoterapia antihipertensivă este rareori eficientă; se preferă combinații de hipotensoare, ajungându-se uneori până la 4 medicamente asociate. Asociațiile de hipotensoare se fac ca și la nonrenali, dar cu modificarea dozelor și/sau rărirea prizelor, în funcție de gradul alterării RFG. La pacienții cu HTA, greu de controlat prin mono- sau biterapie se indică vasodilatatoare (minoxidil) în combinație cu un diuretic (pentru combaterea retenției hidrosaline compensatorii) și cu betablocante (pentru a contracara stimularea simpatică și a preveni angina pectorală). HTA refractară la terapie antihipertensivă corect condusă, impune inițierea dializei care controlează valorile TA la majoritatea pacienților.

Odată instituită dializa cronică, controlul HTA este mai ușor de realizat. Uneori, inițierea dializei se face precoce, la pacienții cu hipervolemie și HTA volum-dependentă necontrolată, prin dietă și tratament medicamentos. Prima măsură terapeutică este obținerea și menținerea greutății uscate prin dietă hiposodată și restrictivă în lichide și prin ajustarea ultrafiltrării în cadrul ședințelor de dializă. Atingerea greutății uscate prin ultrafiltrare trebuie efectuată gradat, pentru a evita episoadele de hipotensiune intradialitică. În terapia medicamentoasă se folosesc aceleași hipotensoare ca în predializă, cu excepția diureticelor, care nu mai au indicație.

b. Complicații cardiace în IRC

Bolile cardiovasculare sunt cauza principală de deces a pacienților cu IRC, reprezentând 40-45% din totalitatea deceselor. Rata deceselor prin boli cardiovasculare variază între 104-157 decese/ 1000 bolnavi/an, fiind de aproximativ 100 de ori mai mare decât în populația generală.

O multitudine de factori contribuie la morbiditatea și mortalitatea crescută prin boli cardiovasculare. HTA primară sau secundară determină HVS și participă la progresia aterosclerozei. Anemia produce ischemie miocardică prin scăderea aportului de oxigen al miocardului și prin sindromul hiperkinetic. Fistula arteriovenoasă participă la dezvoltarea insuficienței cardice prin creșterea întoarcerii venoase. Retenția hidrosalină cronică determină hipervolemie, HTA volum dependentă, dilatarea cavităților cardiace. Tulburările de metabolism lipidic și glucidic din cadrul uremiei favorizează ateroscleroză accelerată. Hiperparatiroidismul secundar produce calcificări vasculare și cardiace. Dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice din timpul dializei pot determina aritmii. Hemodializa în sine este considerată un factor de stres pentru aparatul cardiovascular prin accelerarea aterosclerozei, precum și prin modificările bruște din timpul ședințelor de dializă a osmolarității sanguine, a compoziției electrolitice a plasmei, a jocurilor presiunii arteriale.

Uremia per se este un factor de risc pentru ateroscleroza accelerată a pacienților cu IRC; acumularea de toxine uremice cu rol proaterogen se adaugă factorilor de risc clasici ai aterosclerozei. Adiponectina, proteină de proveniență adipocitară, pare a avea un rol protector, antiaterogen în injuriile vasculare proprii mediului uremic. Hiperhomocisteinemia este un factor de risc al apariției aterosclerozei și complicațiilor cardiovasculare independent de alți factori; injuria vasculară

indusă de hiperhomocisteinemie determină formarea de celulele spumoase ce eliberează lipide în placa de aterom, alterarea vasodilatației, eliberarea de radicali liberi de oxigen, acumularea de trombocite și activarea coagulării. Cauzele hiperhomocisteinemiei la dializații cronic pot fi multiple: clearance-ul renal scăzut, alterarea metabolizării homocisteinei (creșterea proceselor de peroxidare), anomalii genetice nediagnosticate (deficiență de cistation - sintetază sau de metiltetrahidrofolat reductază) și/sau deficiențe de vitamine (B6, B12 sau acid folic). Alți factori de risc ai bolilor cardiovasculare în IRC sunt: fumatul (25% din uremici în predializă și aproximativ 50% din dializați fumează), stările inflamatorii cronice (valoare proteinei C reactive se corelează cu incidența bolilor cardiovasculare independent de alți factori), malnutriția (hipoalbuminemia se asociază cu risc crescut de moarte miocitară și dilatare de cavități).

Principalele sindroame cardiovasculare ale uremicilor cronici sunt: hipertrofia ventriculară stângă, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă congestivă, bolile valvulare dobândite, aritmiile, pericardita și endocardita.

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) apare la 60-80% dintre pacienți, dezvoltându-se încă din stadiile inițiale ale IRC; la unii pacienți persistă și după transplantul renal. Există o strânsă corelație între gradul HVS și morbiditate, respectiv mortalitatea prin boli cardiovasculare. HVS poate fi de tip concentric, simetric – la pacienții hipertensivi – sau excentric la normotensivi. HTA, retenția hidrosalină, fistula arteriovenoasă, anemia, tratamentul cu eritropoietină sunt factorii responsabili de HVS. Spre deosebire de HVS de la nonuremici, în IRC, pe lângă *hipertrofia miocitară* apar și *fibroză miocardică interstițială* și *calcificări miocardice* (ambele secundare hiperparatiroidismului secundar); aspectul miocardului din uremie a fost denumit clasic cardiomiopatia uremică.

HVS e însoțită de scăderea complianței ventriculare și disfuncție diastolică; în condițiile hipervolemiei și disfuncției diastolice, riscul edemului pulmonar acut este crescut. Ultrafiltrarea excesivă din timpul hemodializei scade presiunea telediastolică din VS, deci și debitul cardiac, ceea ce explică frecvența crescută a episoadelor de hipotensiune intradialitică la bolnavii cu HVS.

HVS crește consumul de oxigen al miocardului și, prin scăderea complianței VS, scade umplerea diastolică a coronarelor, contribuind la dezvoltarea ischemiei coronariene.

Benzile de fibroză și depozitele de calciu datorate hiperparatiroidismului cresc riscul de aritmii, în special prin mecanism de reintrare. Diagnosticul precoce al HVS se efectuează prin ecocardiografie.

Boala coronariană ischemică (BCI) este frecventă la uremici; după moartea subită, infarctul miocardic acut reprezintă cea de-a a doua cauză de deces a dializaților cronic. Principalii factori implicați în etiopatogenia BCI sunt prezentați în schema 1.

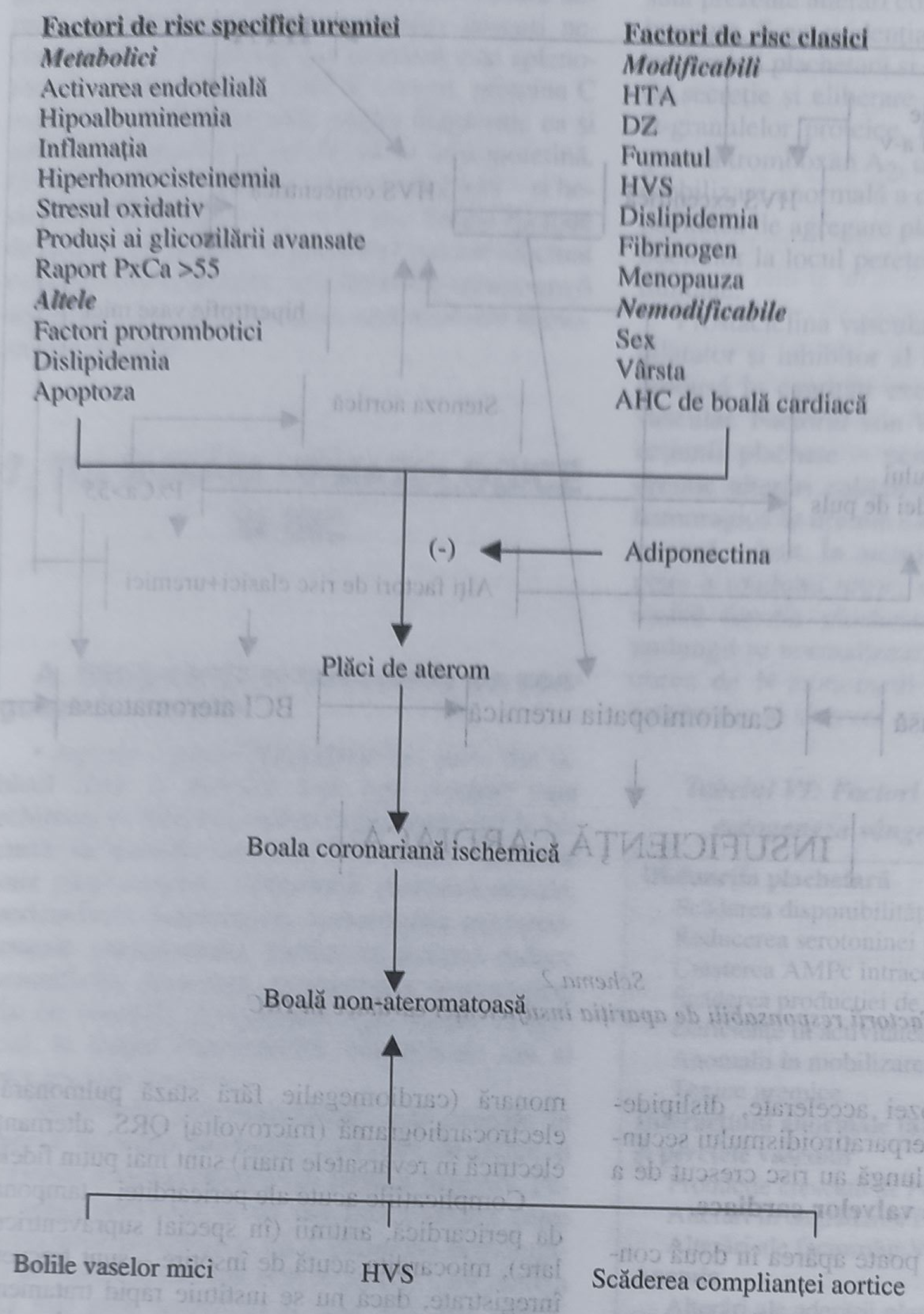
Tratamentul BCI la renali include controlul volemiei (restricție de sare, diuretice la nedializați; ultrafiltrare eficientă la dializați), terapia HTA, corecția anemiei. Ca antiischemice coronariene, se pot administra betablocante, alfa+ betablocante și/sau blocante de calciu (în afara contraindicațiilor). Nitrații se administrează în doze reduse pentru a evita tahicardia reflexă. Terapia antiagregantă plachetară (aspirină 50-100mg/2 zile) are aceeași valoare benefică ca și la coronarienii nonrenali. În cazul în care pacienții necesită coronarografie, este important de a reduce dozele de substanță de contrast, administrată în funcție de gradul reducerii funcției renale; înaintea procedurii, la pacienții cu IRC în predializă este esențială hidratarea parenterală, eventual asociată cu furosemid pentru a preveni insuficiența renală acută.

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) – are etiologie multifactorială (schema 2). Dezvoltarea ICC este de prognostic prost; supraviețuirea la 2 ani este sub 33% din cazuri.

La pacienții cu IRC în predializă care au IVS sau ICC, principala măsură constă în controlul adecvat al volumului extracelular prin dietă hiposodată, diuretice de ansă. IEC sunt medicamentele de elecție, mai ales la pacienții cu ICC postinfarct miocardic. Betablocantele trebuie evitate, dar alfa+betablocantele (carvedilol) pot fi administrate. Alte măsuri necesare sunt: corecția HTA, corecția anemiei, corecția debitului cardiac crescut (reducerea sau închiderea fistulei, cînd este cazul), tratamentul hiperparatiroidismului secundar. În cazul contraindicațiilor IEC se pot folosi prazosin sau hidralazină care scad postsarcina.

La pacienții cu ICC greu reductibilă, se impune hemodializa; aceasta realizează – prin ultrafiltrare adecvată cu obținerea și menținerea „greutății uscate" – controlul volumului extracelular.

Tonicardiacele digitalice la uremici își găsesc indicația numai în cazurile de IVS + aritmie supraventriculară; efectul tonicardiac este modest și grevat de numeroase complicații, în special arit-

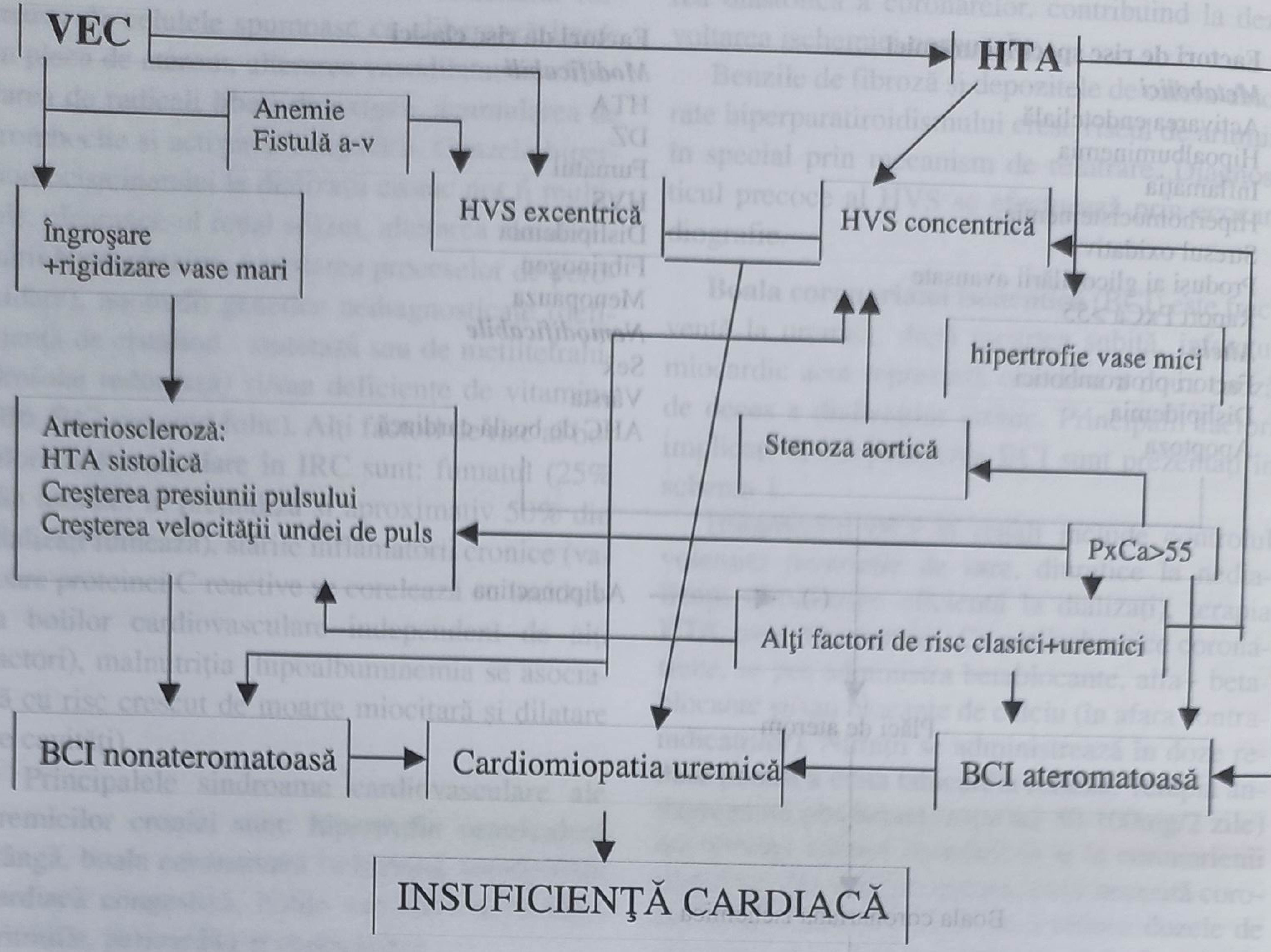


Schema 1

Cauzele BCI în IRC

mice ventriculare. *Cel mai bun tonicardiac al dializatului cronic este hemodializa cu ultrafiltrare adecvată.* Sunt puține cazuri când măsurile de mai sus nu sunt eficiente și în acest caz se pot administra digitalice la pacienți cu ICC în ritm sinusal (pacienți cu insuficiență cardiacă prin disfuncție sistolică). Alegerea de digitoxină sau digoxină depinde de experiența medicului. Digitoxina se elimină hepatic și timpul de înjumătățire plasmatic suferă doar ușoară alungire la uremici; încărcarea se face cu digoxin 0,25 mg i.v. urmat de întreținere cu digitoxină 0,07mg/zi. Majoritatea nefrologilor preferă însă digoxina, datorită timpului său de înjumătățire mai scurt: 1,6 zile la normali, 4,4 zile la anefrici. În caz de toxicitate digitalică, hemodializa este ineficientă; în cazurile amenințătoare de viață se poate face hemoperfuzie.

Aritmiile sunt frecvente la uremici, diselectrolitemiile fiind cauza majoră (în special hiper- sau hipopotasemiile); riscul este crescut la pacienții cu BCI, HTA, IVS, cei cu anemie, pacienții digitalizați. Administrarea antiaritmicelor trebuie să țină seama de calea de eliminare și de gradul IRC.



Schema 2
Factorii responsabili de apariţia insuficienţei cardiace în IRC

Datorită aterosclerozei accelerate, dislipidemiei, dar mai ales a hiperparatiroidismului secundar, dializaţii de cursă lungă au risc crescut de a dezvolta **calcificări ale valvelor cardiace**.

Pericardita în IRC poate apărea în două contexte:
- pericardita din uremia avansată care reprezintă indicaţie de introducere în program de dializă; incidenţa ei a scăzut în ultimii ani datorită iniţierii precoce a dializei;
- pericardita dializaţilor cronic, care apare la circa 30% dintre pacienţi şi în a cărei etiologie sunt implicate infecţiile virale, subdializarea.

Pericardita poate fi de tip serofibrinos, dar mai frecvent, este de tip exsudativ cu exsudat seros/serosanghinolent/hemoragic; la dializaţi, lichidul pericardic are tendinţă de a fi hemoragic. Simptomatologia îmbracă rar tablou clasic, în special la nedializaţi. În prezenţa unui examen obiectiv sugestiv, ecocardiografia este metoda cea mai fiabilă de diagnostic pozitiv; ecocardiografii repetate sunt necesare şi pentru evaluarea răspunsului la tratament. Celelalte investigaţii: radiografie pulmonară (cardiomegalie fără stază pulmonară), electrocardiogramă (microvoltaj QRS, alternanţă electrică în revărsatele mari) sunt mai puţin fidele.

Complicaţiile acute ale pericarditei – tamponada pericardică, aritmii (în special supraventriculare), miocardita acută de însoţire – sunt frecvent înregistrate, dacă nu se instituie rapid tratament. Mult mai rar se notează evoluţia spre pericardită cronică constrictivă. Tratamentul pericarditei depinde de momentul apariţiei şi de forma clinică. La pacienţi în stadiul uremic, apariţia pericarditei este una din indicaţiile iniţierii hemodializei, indiferent de nivelul creatininemiei. În cazul unei etiologii virale, asocierea de antiinflamatorii nesteroidiene sau steroizi poate fi necesară. Evoluţia spre tamponadă necesită pericardiocenteză de urgenţă. În cazul dezvoltării pericarditei constrictive cronice, este necesară pericardectomie.

Endocardita bacteriană la nedializaţi apare cu aceeaşi frecvenţă ca şi în populaţia generală. La hemodializaţi, punctul de plecare al infecţiei este abordul vascular infectat; germenii cauzali cei mai frecvenţi sunt stafilococul auriu (peste 70% dintre cazuri) şi stafilococul epidermidis. Simptomatolo-

gia endocarditei la dializați este cel mai adesea atipică: subfebrilitate, examen obiectiv deseori neconcludent. Semnul cel mai constant este splenomegalia. Leucocitoza, VSH-ul crescut, proteina C reactivă crescută sunt utile pentru diagnostic ca și anemia progresivă și rezistentă la eritropoietină. Ecocardiografia – inclusiv transesofagiană – și hemoculturile pozitive sunt cele mai fiabile metode de diagnostic pozitiv. Tratamentul trebuie efectuat conform antibiogramei cu o durată de minimum 6 săptămâni; în timpul terapiei sunt necesare hemoculturi repetate.

7. TULBURĂRI HEMATOLOGICE ÎN IRC

A. Sângerările și tulburările de coagulare în uremie

• *Aspecte clinice*. Sângerările fac parte din tabloul clinic al uremiei; cele mai comune sunt echimozele, purpura, epistaxisul, sângerări la locurile de puncție venoasă. Mai puțin frecvente sunt gingivoragiile, sângerările gastrointestinale, pericarditele hemoragice, hemoragiile retroperitoneale, intracraniene. Instituirea dializei reduce semnificativ frecvența sindroamelor hemoragice, dar ele continuă să reprezinte o problemă, în special, în timpul intervențiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive.

Sângerările gastrointestinale sunt cauzate în special de boala ulceroasă, esofagita de reflux și leziunile angiodisplazice ale tubului digestiv. Pericardita hemoragică, cu sau fără evoluție către tamponadă pericardică, ca și pleurezia hemoragică au fost descrise frecvent în anii în care dializa era mai greu accesibilă și sunt mai rare astăzi. Sângerări spontane retroperitoneale pot apărea la uremicii cu periarterită nodoasă, HTA, hidronefroză. Hematomul subdural reprezintă o complicație destul de frecventă la hemodializați (5-15%), afectând de obicei regiunea frontală sau parietală; apare în special la pacienții în tratament cu anticoagulante orale, marii hipertensivi. Mortalitatea este crescută în special la pacienții care necesită sancțiune chirurgicală.

• *Patogenia* sindromului hemoragipar din uremie este multifactorială (tabelul VI). Principala deficiență este la nivelul hemostazei primare; este alterată interacțiunea dintre plachete și peretele vascular. Capacitatea de aderare a trombocitelor este redusă, fragilitatea capilară crescută, timpul de sângerare alungit. Numărul de trombocite este normal sau nesemnificativ scăzut în uremie, dar sunt prezente alterări complexe ale funcțiilor trombocitare. S-au evidențiat reduceri ale nivelului de serotonină plachetară și ale ADP plachetar, deficite de secreție și eliberare a β-tromboglobulinei și a α-granulelor proteice, reducerea capacității de a genera tromboxan A_2, creșterea AMPc plachetar, mobilizare anormală a conținutului de calciu. Capacitatea de agregare plachetară și aderarea trombocitelor la locul peretelui vascular lezat sunt diminuate.

Prostaciclina vasculară (PGI) – puternic vasodilatator și inhibitor al funcției plachetare – este produsă în cantități excesive de către endoteliul vascular. Factorul von Willebrand, necesar interacțiunii plachete – perete vascular, prezintă în uremie alterări calitative și cantitative. Tendința hemoragică în uremie este influențată și de hematocritul scăzut. În uremie există un exces de formare a oxidului nitric, substanță vasoactivă care inhibă funcția plachetară; timpul de sângerare prelungit se normalizează complet după administrarea de N-monometil-L-arginină, un inhibitor competitiv al sintezei oxidului nitric.

Tabelul VI: Factori posibil implicați în patogeneza sângerării din uremie

Disfuncția plachetară
Scăderea disponibilității factorului 3-plachetar
Reducerea serotoninei și a ADP plachetar
Creșterea AMPc intracelular
Scăderea producției de tromboxan A_2
Deficiențe în activitatea ciclooxigenazei
Anomalii în mobilizarea Ca plachetar
Toxine uremice
Interacțiuni anormale între plachete și peretele vascular
Producție crescută de PGI
Alterări în degradarea PGI
Alterări ale factorului VIII-von Willebrand
Anemia
Alterări ale aderării plachetare
Alterarea reologiei sanguine
Producție anormală de oxid nitric

• *Tratamentul sângerilor din uremie*. Inițierea dializei ameliorează anomaliile funcționale ale plachetelor și reduce, dar nu elimină, riscul hemoragiilor. Hemodializa în sine poate contribui la disfuncția plachetară și la tendința de sângerare, prin efectele nedorite ale contactului sânge-membrană și prin utilizarea heparinei. Pentru a minimaliza efectele prohemoragice ale utilizării heparinei, s-au încercat diferite alternative. Una din acestea ar fi heparinizarea „regională", în care se administrează heparină pe linia arterială și protamină pe linia venoasă a circuitului extracorporeal; rezultatele sunt limitate datorită necesarului de

doze mari de heparină, complicațiilor hemoragice ale protaminei sau apariția rebound-ului. Heparinele cu greutate moleculară mică pot fi folosite la pacienții cu risc crescut de sângerare; acestea previn coagularea circuitului extracorporeal cu aceeași eficiență ca și heparina nefracționată și au anumite avantaje: determină sângerări oculte în cantitate mai mică (necesar mai mic de transfuzii pe termen lung), nu au efect pe trombocite și nici pe metabolismul lipidic. Dializa peritoneală este de preferat la pacienții cu risc hemoragic crescut. Transfuziile cu masă eritrocitară corectează timpul de sângerare alungit, lucru evident după ce hematocritul crește peste 30%. Rezultate similare se obțin și după corectarea parțială a anemiei cu eritropoietină.

B. Anemia din insuficiența renală cronică

• *Etiopatogenie*. În insuficiența renală cronică, anemia este regulă la o creatininemie > 3 mg% și evoluează paralel cu alterarea progresivă a funcției renale. Simptomatologia generată de sindromul anemic poate fi singura manifestare clinică la debutul bolii. Bolnavii cu IRC tolerează bine anemia deoarece, de regulă, instalarea ei se produce treptat. Anemia este normocromă, normocitară, cu număr de reticulocite normal sau scăzut, sideremie, transferină și feritină normale; pe frotiul periferic pot apărea eritrocite fragmentate; măduva este de obicei normală. Etiopatogenia anemiei din IRC este multifactorială. Cauza principală este reprezentată de deficitul de producție a eritropoietinei la nivelul rinichiului insuficient. Se pot adăuga:

– inhibarea eritropoiezei prin toxine uremice: spermină, spermidină, lipide polare, PTH (induce fibroză medulară);
– hemoliza cronică produsă de toxinele uremice, rigidizarea hematiilor prin hiperfosfatemie, hipersplenism etc;
– deficitul de fier (la pacienții cu sângerări);
– deficitul de acid folic (aport deficitar prin dietă, medicamente antifolice etc).

Anemia din IRC necomplicată este normocitară, dar volumul mediu al hematiei poate varia în funcție de supraadăugarea deficienței de fier și/sau acid folic. Intensitatea anemiei crește odată cu creșterea creatininemiei, dar există excepții de la această regulă. În unele afecțiuni, gradul anemiei este mai mic în comparație cu severitatea insuficienței renale:

- boala polichistică renală: datorită hipoxiei produse de compresia chisturilor, are loc o creștere a producției de eritropoietină; în stadiile inițiale ale IRC poate apărea chiar policitemie; producția de eritropoietină are loc și în pereții chisturilor derivate din tubii proximali;
– nefropatii care evoluează cu HTA: ischemia renală cauzată de HTA crește secreția de eritropoietină, dar scade filtratul glomerular;
– tumorile renale;
– hepatopatii regenerative asociate: eritropoietina se produce în mod normal la nivel renal și în cantități nesemnificative extrarenal, în special în ficat; în IRC, aceste focare de producție a eritropoietinei sunt stimulate. În hepatopatiile regenerative, creșterea producției hepatice de eritropoietină este evidentă prin gradul mai mic al anemiei.

Sunt situații în care anemia este mai severă decât gradul IRC:

– sindrom nefrotic;
– hiperparatiroidismul secundar sever;
– nefropatia endemică de Balcani;
– infecții, inflamații cronice;
– malnutriție;
– deficitul de fier și/sau acid folic;
– la întreruperea tratamentului cu eritropoietină;
– sângerări cu diverse localizări.

Spre deosebire de alte simptome ale sindromului uremic, **anemia nu se ameliorează după inițierea hemodializei**, adăugându-se noi factori agravanți ai anemiei.

Hemoliza cronică se accentuează prin efectul traumatic produs direct de circuitul de dializă asupra hematiilor, prin efectul unor substanțe toxice din apa folosită pentru prepararea soluției de dializă (cupru, cloramină, nitrați, zinc, fluor). Deficitul de fier apare foarte frecvent la dializați, având etiologie de obicei multiplă: absorbție intestinală scăzută a fierului din dietă, hemoragii gastrointestinale, genitale, renourinare, pierderi de sânge în dializor și circuitul de dializă, recoltări repetate de probe de sânge. Pierderile zilnice de fier ale unui hemodializat cronic sunt de peste 2mg, motiv pentru care suplimentarea orală sau intravenoasă cu fier se practică de rutină la pacienții dializați. Scăderea rezervelor de fier este apreciată prin dozarea feritinei serice (valori normale între 80-100μg/l).

Deficitul de folați poate apărea prin aport deficitar sau datorită pierderilor prin membrana de dializă; suplimentarea cu acid folic se practică de rutină la hemodializații cronic. Transfuziile repetate inhibă eritropoieza și secreția de eritropoietină. Acumularea aluminiului determină anemie

microcitară prin mecanisme multiple: interferarea cu transportul și/sau utilizarea fierului, inhibiția sintezei hemului, accentuarea hemolizei prin creșterea fragilității eritrocitare. Hiperparatiroidismul secundar sever produce fibroză medulară, cu diminuarea eritropoiezei. Subdializarea determină acumularea de toxine uremice care pot avea efect hemolitic sau inhibă eritropoieza. Anemia este mai puțin severă la pacienții dializați peritoneal: clearance-ul „moleculelor medii" (cu efect inhibitor asupra eritropoiezei) este mai bun; nu apar hemoliza și pierderile de sânge la nivelul circuitului de dializă; sindroamele hemoragice favorizate de heparina din hemodializă sunt absente. Anemia din IRC e însoțită de o serie de modificări adaptative: scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen, conducând la o creștere a eliberării oxigenului în țesuturi, ceea ce scade hipoxia tisulară; creșterea debitului cardiac și sindromul hiperkinetic; redistribuirea sângelui din periferie către organele vitale.

• *Tratament*. Administrarea de eritropoietină recombinată umană (EPO) reprezintă terapia de elecție. Din motive economice, chiar în țările cu standard economic ridicat, terapia cu EPO se inițiază odată cu intrarea în dializă; există puține excepții în care severitatea anemiei impune inițierea predialitică a EPO, cum ar fi, spre exemplu, nefropatia endemică de Balcani. Diagnosticul și tratarea factorilor ce accentuează anemia sunt deosebit de importante atât în predializă, cât și după inițierea dializei.

Profilaxia anemiei cuprinde o serie de măsuri cu caracter general: evitarea sângerărilor (suferințe gastrointestinale, recoltări, pierderi în cursul dializei), restrângerea indicațiilor nefrectomiei, terapia eficientă a infecțiilor, evitarea medicamentelor cu potențial nefrotoxic sau hemolitic.

Tratamentul anemiei. **Tratamentul de înlocuire cu eritropoietină este terapia de elecție a anemiei în IRC.** Înaintea inițierii terapiei sunt necesare diagnosticarea și tratarea deficitelor de materiale necesare eritropoiezei: fier, acid folic, vitamina B_{12}; suplimentarea cu aceste medicamente se practică de rutină. Administrarea de hormoni androgeni stimulează producția endogenă de eritropoietină din țesutul renal rezidual sau din focarele extrarenale, dar efectele extrem de modeste și reacțiile secundare pe termen lung (virilizare, colestază, toxicitate hepatică) au limitat folosirea acestor medicamente. Transfuziile de sânge, frecvent utilizate în perioada în care eritropoietina nu era disponibilă, au numeroase neajunsuri: suprimă focarele endogene de eritropoietină, produc – în administrare repetată – supraîncărcarea cu fier a diferite organe (cord, ficat, pancreas etc.), sunt însoțite de un risc crescut de transmitere a hepatitei virale, HIV, citomegalovirus, aduc antigene HLA străine cu dezvoltarea de anticorpi citotoxici, ceea ce crește riscul de rejet în cazul unui transplant renal, pot accentua acidoza și hiperkalemia. Din aceste motive, transfuziile de sânge repetate – ca singur tratament al anemiei – constituie o eroare. Transfuziile de sânge își găsesc indicația în cazurile urgente: după accidente hemoragice sau hemolitice severe, la pacienți cu insuficiență cardiacă agravată de anemie etc, urmând ca, pe termen lung, să se administreze tratament etiopatogenic.

Tratamentul cu eritropoietină. Eritropoietina recombinată umană (EPO) – produsă prin inginerie genetică – are o greutate moleculară de 30.400 daltoni; se administrează numai parenteral, fiind inactivată de sucurile gastrice. Timpul de înjumătățire plasmatic este mai mare în cazul administrării subcutanate; deși biodisponibilitatea EPO administrate subcutanat este mai mică, dozele necesare obținerii aceluiași efect sunt cu 10-15% mai mici decât în administrarea intravenoasă. Administrarea i.v. se face în 3 prize pe săptămână, în timp ce administrarea subcutanată se poate face în 2 prize, dar și în priză unică săptămânală. EPO se absoarbe și prin membrana peritoneală, dar biodisponibilitatea este mult mai mică decât în cazul administrării subcutanate. Administrarea subcutanată este preferată la uremicii în predializă, la pacienții dializați peritoneal sau la cei ce fac hemodializă la domiciliu; administrarea intravenoasă se face de obicei hemodializaților în spital.

Răspunsul la EPO – ameliorarea /corectarea anemiei – este dependent de doză, cu o mare variabilitate individuală; cauzele sunt necunoscute, dar nu au legătură cu nivelul creatininemiei și uremiei, cu durata de viață a hematiilor, aluminiul seric, farmacocinetica drogului etc. Inițierea terapiei cu EPO este indicată la pacienții cu hematocrit sub 30%. Nivelul țintă al hematocritului care trebuie atins sub tratament este controversat; un hematocrit țintă de 30-34% (hemoglobină de 10-12g/dl) era clasic considerat optim de majoritatea studiilor, dar tendința actuală este ca hematocritul țintă să fie de 34-37% (hemoglobină 12-14g/dl).

Doza de atac este de 50UI/kg (2.000-4.000UI) de 3 ori pe săptămână în administrare i.v. sau de 25UI/kg (1.000-2.000UI) de 3 ori pe săptămână

în administrare subcutanată. Răspunsul este evaluat după 2 săptămâni; în funcție de nivelul hematocritului, dozele se cresc sau se scad în trepte de 12,5 – 25UI/kg/săptămână. După atingerea nivelului țintă al hematocritului, monitorizarea terapiei se face la intervale de 4 săptămâni. În administrare subcutanată, terapia de întreținere cu EPO se poate face în două sau chiar o singură priză săptămânală.

Răspunsul optim la terapia cu EPO necesită depozite integre de fier. De aceea, încă dinaintea inițierii tratamentului cu EPO, dar și în timpul tratamentului este necesară diagnosticarea și tratarea atât a deficienței absolute de fier (feritină serică sub 100µg/l), cât și a deficienței relative, funcționale de fier (feritină serică normală sau scăzută, dar saturația transferinei sub 20%, număr de eritrocite hipocrome pe frotiu peste 10%, volum mediu eritrocitar sub $80\mu^3$). Suplimentarea cu fier se poate face oral, în doze de 200mg fier elemental/zi cu controlul metabolismului fierului (feritină, saturația transferinei, indici corpusculari, număr de eritrocite hipocrome) lunar, până se atinge hematocritul țintă, apoi la intervale de 3 luni. Pacienții cu complianță scăzută la tratamentul oral sau cei care nu răspund, necesită administrarea de preparate intravenoase de fier; administrarea intravenoasă de fier se poate face numai în faza de atac cu EPO, când sunt necesare cantități mari de fier pentru corectarea anemiei; odată atins hematocritul dorit, doza de EPO se scade și scade și necesarul de fier. În afara deficienței de fier, o serie de alți factori pot diminua răspunsul la EPO: infecțiile sau inflamațiile cronice, neoplaziile, malnutriția, deficiențele vitaminice (B_6, B_{12}, C) sau de acid folic, hiperparatiroidismul secundar, medicamente (IEC), toxinele uremice (în predializă sau în cazul unei dialize ineficiente).

Corectarea anemiei prin tratament cu EPO e însoțită de o serie de efecte favorabile ce cresc calitatea vieții uremicului cronic. Cea mai importantă consecință este scăderea debitului cardiac, a consumului de oxigen al miocardului, a hipertrofiei ventriculare stângi, având ca urmare scăderea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare și creșterea capacității de efort a pacientului

În timpul terapiei cu EPO, pot apărea unele *reacții adverse. Instalarea HTA sau agravarea unei HTA* preexistente este notată frecvent în timpul tratamentului. În etiopatogenia HTA sunt implicați mai mulți factori: creșterea rezistenței periferice prin înlăturarea vasodilatației compensatorii, creșterea vâscozității sanguine, lipsa de corecție la unii bolnavi a debitului cardiac la corectarea anemiei, creșterea producției de endotelină, efectul presor direct al EPO. Pot surveni crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii generalizate tonicoclonice, inclusiv la pacienți normo- sau hipotensivi. În timpul terapiei cu EPO, este necesară creșterea frecventă a dozelor de medicamente hipotensoare; HTA necontrolabilă sub terapie agresivă este una din indicațiile întreruperii EPO. *Tromboza abordului vascular* este notată mai rar în timpul tratamentului cu EPO și necesită creșterea dozei de heparină. Responsabile de această complicație pot fi: creșterea vâscozității sanguine, scăderea timpului de sângerare, creșterea agregării și adezivității trombocitelor, creșterea nivelului de antitrombină III. *Sindromul pseudogripal* apare rar, mai ales la debutul tratamentului; uneori, este însoțit de dureri osoase intense, care se remit la administrarea mai lentă (3-5 minute). *Alergia la EPO* (mai ales la componentele inactive din preparat – exemplu, albumina umană), HTA rezistentă la terapie, efectuarea transplantului renal sunt situații în care tratamentul cu EPO trebuie întrerupt. Oprirea temporară este necesară în timpul unui infarct miocardic acut sau a unui accident vascular cerebral, datorită efectelor vasculare nedorite ale EPO.

În ultimul deceniu a fost descoperită o moleculă proteică capabilă să stimuleze eritropoieza printr-un mecanism identic cu al eritropoietinei, dar având un timp de înjumătățire de 3 ori mai mare. ARANESP (novel erythropoiesis stimulating protein), denumită și darbepoietin alfa, se poate administra intravenos sau subcutanat într-o singură priză săptămânală; în administrare subcutanată are, ca și EPO recombinată, timp de înjumătățire și biodisponibilitate mai mari. Doza inițială este de 0,45µg/kg/săptămână și se menține până la atingerea hemoglobinei țintă; ulterior, doza de întreținere este individualizată în funcție de pacient. Orientativ, când se trece de pe terapie cu EPO, doza de ARANESP este egală cu doza de EPO împărțită la 200.

8. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Termenul de osteodistrofie renală (ODR) este folosit pentru a defini patologia scheletică din IRC (tabelul VII). În principal, există două sindroame osoase caracteristice IRC: boala cu turnover crescut (osteita fibroasă) și boala cu turn-

over scăzut (osteomalacia și boala adinamică osoasă). Alterarea metabolismului fosfocalcic și al vitaminei D, precum și acumularea de aluminiu sunt factorii principali responsabili de aceste modificări. La dializații cronic se adaugă amiloidoza de dializă, datorată acumulării de β_2 microglobulină. În cazuri rare, patologia scheletică din IRC se poate datora altor factori (tabelul VIII).

Tabel VII: Principalele sindroame din cadrul osteodistrofiei renale

Modificare histologică osoasă	Cauza
Osteita fibroasă	- hiperparatiroidism secundar
Boala adinamică osoasă	- acumulare de aluminiu
	- balanță calcică pozitivă
	- exces de vitamina D_3 activă
	- granulomatoză
	- DZ
Osteomalacia	- acumulare aluminiu
	- deficiența de 25(OH)D_3
	- balanță calcică negativă
	- acidoză metabolică
Amiloidoza de dializă	- acumulare β_2 microglobulină

Tabelul VIII: Factori posibil implicați în afectarea osoasă din IRC

- *hipermagneziemia*
- *hiperoxalemia primară sau dobândită*
- *excesul de acid ascorbic*
- *acumularea osoasă de fluoruri*
- *factori cu rol incert:*
  - administrarea de heparină
  - hipofosfatemia
  - iatrogenie (anticonvulsivante, paratiroidectomie)
- *factori nelegați de uremie:* mielom multiplu, metastaze osoase etc.;
- *infecții* – osteomielită.

Tabelul IX: Incidența diferitelor forme de ODR

Boala cu turn-over crescut	
Osteita fibroasă	53%
Boala osoasă cu turn-over scăzut:	
Boala adinamică osoasă	27%
Osteomalacia	7%
Altele (boală mixtă, amiloidoză)	13%

Etiopatogenie

1. Osteita fibroasă se datorează hiperparatiroidismului, secundar modificărilor homeostaziei fosfocalcice și ocupă primul loc în incidența cauzelor ODR (tabelul IX).

Scăderea vitaminei D_3 active (calcitriolului) determină hipersecreție de PTH la nivelul glandelor paratiroide, atât prin efect direct (la nivelul glandei există receptori pentru vitamina D_3), cât și indirect,prin hipocalcemia secundară; în stadiile mai avansate ale IRC participă și retenția de fosfați. Cei trei factori trigger ai hipersecreției de PTH – scăderea calcitriolului, hipocalcemia și hiperfosfatemia – determină hipertrofia și hiperplazia glandei paratiroide. Scăderea catabolizării renale contribuie și ea la creșterea PTH seric. Hiperparatiroidismul secundar (HPTH) este o modificare adaptativă a organismului, ce încearcă să normalizeze echilibrul fosfo-calcic; în ciuda valo-

rilor crescute ale PTH, valorile calciului seric sunt normale sau scăzute în IRC. Explicațiile sunt multiple: rezistența scheletului la acțiunea PTH (datorată toxinelor uremice, retenției de fosfați și deficitului de $1,25(OH_2)D_3$) sau modificarea nivelului de referință al calcemiei necesar pentru suprimarea secreției de PTH. La unii uremici, nivelul prag al calcemiei necesar pentru a produce supresia secreției de PTH, este mult mai mare; aceștia dezvoltă HPTH sever cu hipercalcemie și hiperplazie, adesea nodulară, a glandelor paratiroide, cu secreție autonomă de PTH (HPTH terțiar sau „autonom").

PTH în exces determină creșterea turn-over-ului osos, asociată cu fibroză peritrabeculară; o parte din osul trabecular este înlocuit de cavități de resorbție pline cu osteoclaste (lacunele lui Howship), care se umplu cu țesut fibros. Benzile de colagen iau o conformație neregulată cu aspect de „țesătură", aranjament ce determină un răspuns mecanic defectuos al osului la stress și tendință la osteoscleroză.

2. Boala cu turn-over osos scăzut cuprinde osteomalacia și boala adinamică osoasă (boala aplastică osoasă). Osteomalacia se caracterizează prin mineralizarea defectuoasă a matricei osoase, ceea ce duce la creșterea frontului osteoidului nemineralizat. Boala aplastică osoasă se caracterizează prin deficit de sinteză a matricei osoase și deficit de mineralizare a ei. *Acumularea osoasă de aluminiu (Al)* este factorul cauzal principal al bolii cu turn-over scăzut. Afectarea osoasă din cadrul osteopatiei aluminice se asociază cu encefalopatie și anemie rezistentă la fier. Sursele de Al sunt: apa folosită pentru prepararea soluției de dializă, chelatorii de fosfați ce conțin Al, citrații care cresc absorbția intestinală a Al. *Osteomalacia nonaluminică* se datorează în principal deficienței de $25(OH)D_3$, cu o frecvență mai mare la uremici decât în populația generală. În producerea deficienței de $25(OH)D_3$ pot interveni sinteza redusă (lipsa expunerii la soare, rezistența pielii la acțiunea ultravioletelor) sau pierderile crescute (pierderi ale proteinei ce leagă vitamina D_3 în ser, prin urină la nefrotici sau prin fluidul de dializă la dializații peritoneal). Acidoza metabolică din cadrul unor nefropatii tubulointerstițiale cronice poate fi factorul determinant al osteomalaciei. La dializați, balanța calcică negativă (aport redus în dietă, concentrație scăzută în soluția de dializă) poate determina osteomalacie.

Boala adinamică osoasă nonaluminică se caracterizează printr-o supresie inadecvat de mare a secreției PTH. Este mai des întâlnită la diabetici. Poate apărea în condițiile administrării excesive de preparate de vitamina D_3 sau calciu per os sau a unei concentrații crescute a calciului în soluția de dializă. Dacă aceste cauze sunt excluse, investigațiile trebuie țintite pentru evidențierea unei boli granulomatoase (sarcoidoză, TBC, micoză etc.), care este însoțită de hipersecreție de vitamina D și hipercalcemie.

3. Amiloidoza de dializă apare în contextul acumulării în serul pacienților dializați a unei proteine modificate de β_2 microglobulină, care se depozitează la nivelul articulațiilor și osului periarticular. Aceste depozite stimulează resorbția osteoclastică și determină eliberarea calciului din oase.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale ODR sunt, în principal, manifestări osteoarticulare, de multe ori nesugestive pentru etiopatogenie. La acestea se pot adăuga manifestări extraosoase specifice unui anumit sindrom.

• *Manifestări osteorticulare. Durerile osoase* continue, profunde, localizate la nivelul coloanei lombare, șolduri, genunchi sau membre inferioare domină tabloul clinic. Intensitatea lor nu se corelează cu modificările radiologice sau bioptice osoase. Durerile apărute în special la mobilizare și atenuate în repaus sunt apanajul osteitei fibroase; în osteomalacia produsă de acumularea de aluminiu sau în afectarea osoasă secundară depunerii de amiloid, durerile apar în special în repaus și au un caracter mai localizat, de obicei la nivelul coloanei lombare. *Slăbiciunea musculară* interesează musculatura proximală (dificultăți la urcarea scărilor, la ridicarea din poziția șezândă); în patogenie sunt implicate deficitul de vitamină D_3 și/sau HPTH secundar. *Deformările osoase* sunt apanajul osteopatiei induse de aluminiu, dar la copii, se pot datora și hiperparatiroidismului secundar și asociindu-se cu întârzierea în creștere. Pot apărea: curbarea tibiei sau a femurului; deviații osoase datorită alunecării epifizei distale a radiusului, ulnei, epifizei proximale a femurului. Fracturile patologice apar mai frecvent la pacienții cu osteopatie aluminică, dar se pot întâlni și în fazele avansate ale HPTH.

• *Manifestări clinice asociate, specifice hiperparatiroidismului secundar. Pruritul* este datorat HPTH secundar cu depuneri subcutanate de săruri de calciu. Dispare la majoritatea pacienților după paratiroidectomie subtotală. *Periartrita* evoluează cu durere acută, tumefierea și roșeața articulației, a structurilor periarticulare, cu lichid articular limpede, fără cristale. Se caracterizează prin prezența de depozite calcare periarticulare.

Rupturile spontane de tendoane apar mai frecvent la nivelul tendoanelor cvadricepsului, degetelor. *Calcifilaxia* este un sindrom caracterizat prin necroze ischemice periferice și calcificări vasculare. Leziunile ischemice încep ca tumefiere violacee, dureroasă a pielii urmate de ulcerarea pielii degetelor, coatelor sau țesutului adipos/muscular al coapselor și eventual, suprainfecție. Calcificările arteriale interesează media și pot fi asimptomatice, descoperindu-se radiografic. Paratiroidectomia subtotală duce la vindecarea leziunilor în 1-4 săptămâni. „*Red eye syndrome*" definește iritația ochiului cu conjunctive injectate la nivelul cărora se depun săruri calcice. *Pseudoguta* se manifestă prin atacuri dureroase de artrită datorate depunerii intraarticulare de săruri de pirofosfat de calciu. Pot apărea *manifestări din partea altor organe țintă ale PTH crescut*: depuneri de săruri de calciu la nivel cutanat, al mușchilor scheletici, miocardului (fibroză miocardică), țesutului de conducere cardiac (tulburări de conducere), septurilor interalveolare (fibroză pulmonară), măduvei osoase (accentuarea anemiei), organelor sexuale, pancreasului, sistemului nervos etc.

• *Osteopatia aluminică* asociază manifestări specifice extraosoase: anemie hipocromă microcitară datorată supresiei eritropoiezei, encefalopatie, cașexie.

• *Amiloidoza de dializă* devine manifestă clinic la pacienți hemodializați de peste 7-8 ani; caracteristice sunt artropatiile distructive (în special, la nivelul articulațiilor mari ale membrelor și articulațiilor intervertebrale) și simptomele neurologice (sindrom de canal carpian prin depunere de β_2 microglobulină la nivelul ligamentului transvers carpian).

Explorări de laborator în ODR (tabelul XI)

Diagnosticul tipului de afectare osoasă în IRC și a cauzei necesită dozarea: fosfatemiei, calcemiei, fosfatazei alcaline, PTH seric, calcitriolului, vitaminei 25(OH)D_3 serice, Al din sânge și os. Nu există teste de laborator specifice amiloidozei de dializă.

• *Fosfatemia*. Fosfatemia nu reprezintă un marker fidel al afectării osoase din IRC, fiind influențată de numeroși factori: dietă, antiacidele chelatoare de fosfați, funcția renală reziduală, eficacitatea dializei, deficiența de vitamină D_3, tratamentul cu calcitriol, alimentația parenterală, aportul de calciu etc. *Hiperfosfatemia* este frecventă în IRC avansată și se menține și după inițierea dializei, datorită prescrierii unei diete bogate în proteine (bogată și în fosfați). Administrarea de preparate de vitamina D_3 crește fosfatemia prin stimularea absorbției intestinale a fosfaților (de aceea, este necesară în prealabil normalizarea fosfatemiei prin administrarea de chelatori).

• *Calcemia*. Cel mai frecvent, la uremici există *hipocalcemie* care se normalizează după inițierea dializei. *Hipercalcemia* la dializații cronic este întâlnită în cadrul hiperpatatiroidismului terțiar sau al osteomalaciei aluminice (Al crește Ca legat din plasmă și scade Ca ionic; pe măsură ce Ca ionic scade, se produce mobilizarea Ca din oase și interstițiu în vase); alteori este de cauză iatrogenă sau are cauze independente de uremie (tabelul X).

Tabelul X: Cauzele hipercalcemiei la dializați

– HPTH „terțiar";
– intoxicație aluminică;
– supradozaj de preparate de vitamina D_3;
– balanță pozitivă a calciului (aport crescut de chelatori de fosfați ce conțin calciu, administrare de Ca oral, soluție de dializă cu Ca crescut);
– resorbție osoasă crescută: mielom, metastaze osoase etc.;
– producție crescută endogenă de calcitriol: sarcoidoză, alte boli granulomatoase.

• *Fosfataza alcalină*. Activitatea crescută a fosfatazei alcaline este caracteristică HPTH secundar și se corelează cu gradul afectării histologice din osteita fibroasă. Este considerată unul din cei mai buni indicatori neinvazivi de afectare osoasă din cadrul HPTH, dar trebuie interpretată în relație cu γ-glutamil transferaza pentru a exclude o eventuală colestază.

• *PTH-ul seric* este crescut la majoritatea uremicilor, dar nu există o bună corelație între concentrația serică și intensitatea osteitei fibroase. O parte din dializați au hipercalcemie și PTH seric foarte crescut (asocierea caracterizează HPTH „terțiar", autonom).

• *Vitamina D_3*. La uremici se constată, în peste 60% dintre cazuri, scăderea concentrației

$25(OH)D_3$; Deficiența poate fi relativă (valori între 20-50mmol/L) sau absolută (sub 20mmol/L). Valorile crescute de $25(OH)D_3$ apar după ingestie crescută de preparate exogene. Monitorizarea calcitriolului ($1,25(OH)_2D_3$) are valoare redusă pentru diagnostic și monitorizarea tratamentului, deoarece are timp de înjumătățire plasmatic scurt. Numai valorile crescute sunt importante, fiind sugestive de o boală granulomatoasă la un dializat cu hipercalcemie de etiologie necunoscută.

• *Aluminemia plasmatică*. Monitorizarea aluminemiei trebuie efectuată de 2-3 ori/an. Valorile normale ale aluminemiei sunt între 2-5 μg/l. La dializați se acceptă valori până la 60 μg/l; peste acest nivel, riscul de toxicitate osoasă este mult crescut și se indică testul cu desferioxamină; dacă aluminemia crește peste 150μg/l sau la valori de peste 3 ori valoarea inițială, testul se consideră pozitiv.

Tabelul XI: Markeri biochimici în ODR

	Osteita fibroasă	**Osteopatia indusă de Al**	**Valori normale**
– Calciu	variabil, crescut în HPTH sever, autonom	hipercalcemie de obicei	2,2-2,6mmol/L
– Fosfatemie	crescută	nespecifică	0,8-1,4mmol/L
– PTH	crescut	normal sau ușor crescut	1-6pmol/L sau 10-65pg/ml
– F.alcalină	crescută	scăzută	60-170 UI/L
– Al. plasmatic	variabil, de obicei sub 100_{μ} g/l	mult crescut, peste 100_{μ} g/l	$2\text{-}5_{\mu}$ g/L
– Creșterea Al după desferioxamină	ușoară sau deloc	marcată, $>150_{\mu}$ g/l sau de minim 3 ori valoarea inițială	

Alte explorări în ODR

• Examenul radiologic (tabelul XII) evidențiază modificări specifice numai în fazele avansate. În HPTH, alături de modificările osteoarticulare caracteristice, se pot evidenția calcificările vasculare sau ale țesuturilor moi (cutanate, pulmonare, miocardice, periarticular etc.); acestea sunt adesea sugestive de HPTH avansat cu hipercalcemie și hiperfosfatemie. Osteoartropatia indusă de depunerea de β_2-microglobulină se caracterizează prin eroziuni osoase periarticulare, chisturi osoase subcondrale, artropatii distructive.

• Scintigrama osoasă cu Tc99M difosfat este mai sensibilă decât radiografia standard în decelarea precoce a modificărilor osoase și este utilă și pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Poate fi folosită și pentru detectarea calcificărilor extrascheletice în țesuturile moi.

• Măsurarea conținutului mineral al osului se poate face prin absorbție fotonică combinată cu examene radiografice detaliate; se poate folosi și la determinarea Ca total al organismului.

Profilaxia și tratamentul ODR

1. Hiperparatiroidismul secundar

• *Profilaxia hiperparatiroidismului secundar*

Instalarea elementelor biochimice de HPTH secundar are loc încă din stadiile inițiale ale IRC, pacientul fiind adesea asimptomatic. Pentru a preveni boala cu turn-over scăzut, valoarea țintă a PTH care trebuie atinsă și menținută diferă în funcție de stadiul IRC: la clearance creatinină >30ml/min. PTH-ul optim este egal cu cel normal (10-65pg/ml sau 1-6pmol/L), la clearance creatinină 30-10ml/min. valoarea optimă a PTH este de 1,5-2 ori normalul, iar la pacienții cu clearance < 10ml/min. PTH optim este de 2-3 ori normalul. **Există un consens privind începerea tratamentului profilactic, imediat ce se depistează valori de 2-3 ori mai mari decât normal ale PTH seric.**

Întrucât stimulii hipersecreției de PTH sunt scăderea vitaminei D_3, hipocalcemia și hiperfosfatemia, măsurile profilactice se adresează acestor factori:

1. controlul hiperfosfatemiei prin dietă și/sau administrarea de chelatori de fosfați;

2. controlul calcemiei prin dietă și modificarea concentrației calciului în soluția de dializă;

3. tratament cu metaboliți bioactivi ai vitaminei D_3.

1. Controlul hiperfosfatemiei. Corectarea hiperfosfatemiei este obligatorie înainte de inițierea terapiei cu vitamina D_3. Aceasta se poate face prin dietă și/sau administrarea de substanțe chelatoare de fosfați. Reducerea fosfaților din

Tabelul XII: Modificări radiologice în osteodistrofia renală

Hiperparatiroidism
- Semne de resorbție osoasă crescută:
  - eroziuni subperiostale a falangei medii a degetelor mâinii (în special index și deget mijlociu), extremitatea distală a claviculelor, craniu (aspect „sare și piper");
  - acroosteoliză a falangelor terminale;
  - subțierea corticalei osoase;
  - striații ale corticalei;
  - structură trabeculară pufoasă;
  - rareori fracturi patologice;
- Lărgirea sindesmozelor:
  - resorbție corticală a claviculelor, simfizei pubiene, articulațiilor sacroiliace;
- Semne de osteoscleroză:
  - creșterea densității platourilor vertebrale din 1/3 superioară și inferioară în contrast cu rarefierea osoasă în zona centrală (aspect de „rugger jersey"), a metafizelor radiale și tibiale, a diploei (aspect de „ground glass" = sticlă mată);
- Apoziție osoasă accelerată:
  - neostoză periostală (metatarsiene, pelvis, tibia distală);
- Calcificări ale țesuturilor moi:
  - depozite radiodense periarticulare, vasculare, viscerale (plămân, miocard), cutanate.

Boală osoasă aluminică (nespecifice):
  - pseudofracturi (zonele Looser) la nivelul ramurii ischiopubiene, tibie, femur, radius, coaste;
  - scăderea densității osoase.

Amiloidoza de dializă
  - eroziuni osoase periarticulare;
  - chisturi osoase subcondrale;
  - artropatii distructive.

dietă poate fi singura măsură necesară la pacienții uremici în predializă, cărora li se recomandă un regim hipoproteic, alimentele bogate în proteine fiind bogate și în fosfați. Aportul normal mediu de fosfați al unei persoane sănătoase este de aproximativ 1-2 g/zi; un regim cu 0,6g proteine/kg/zi e însoțit de scăderea aportului zilnic de fosfați la 500-600mg/zi. Există însă riscul malnutriției, dacă se impune o restricție proteică severă încă din fazele inițiale ale IRC. Chelatorii de fosfați sunt săruri de aluminiu, calciu sau magneziu, care leagă fosfații formând complexe neresorbabile la nivelul intestinului. Trebuie administrați în timpul meselor sau imediat înainte de mese, dar nu între mese; administrarea între mese poate duce la creșterea absorbției de aluminiu sau de calciu, ducând pe termen lung, la intoxicație aluminică, respectiv hipercalcemie.

Sunt disponibili mai mulți chelatori de fosfați (tabelul XIII). În prezent, chelatorul de primă alegere este carbonatul de calciu datorită avantajelor sale: este bine tolerat, aduce aport de calciu nefiind necesară suplimentare de calciu, crește absorbția intestinală de calciu, corectează parțial acidoza metabolică; se administrează în doze de 2-5g/zi (până la 15g/zi) divizate la mesele principale. Principalul efect secundar este hipercalcemia, mai ales la pacienții tratați cu calcitriol, la cei cu intoxicație aluminică, cei cu imobilizare prelungită sau cu boală aplastică osoasă. Monitorizarea calciului în timpul tratamentului este obligatorie; apariția hipercalcemiei necesită reducerea dozelor și reducerea concentrației calciului în soluția de dializă; dacă aceste măsuri nu sunt suficiente pentru a controla hiperfosfatemia și hipercalcemia, se pot adăuga chelatori cu aluminiu în doze mici sau se pot înlocui cu aceștia din urmă, dar cu monitorizarea aluminemiei. Alt efect secundar frecvent, este constipația.

Sevelamerul hidroclorid (Renagel) – introdus în ultimele decenii - este un polimer neresorbabil care nu conține nici calciu, nici aluminiu și care chelează fosfații la nivelul duodenului. Renagelul are indicație particulară la pacienții cu hipercalcemie sau la cei cu intoxicație aluminică, nefiind chelatorul de primă alegere – în afara acestor complicații - datorită costului ridicat. Are și avantajul scăderii hipercolesterolemiei prin legarea acizilor biliar în intestin, într-o formă neresorbabilă (într-o manieră asemănătoare colestiraminei).

Tabelul XIII: Chelatori de fosfați

Preparate	Doze	Efecte secundare	Observații
Hidroxid de aluminiu	3-4g/zi	Acumulare Al	Monitorizarea Al plasm. la 6 luni; la valori >60μ g/l se întrerupe terapia și se administrează desferioxamină
Carbonat de aluminiu	3-4g/zi	Acumulare Al	Idem
Carbonat de calciu	2-5g/zi (max.15g/zi)	Hipercalcemie; Constipație	Chelatorul de primă alegere
Acetat de calciu	2-4g/zi (max. 6g/zi)	Hipercalcemie; Iritant gastrointestinal	
Hidroxid de magneziu	1-4g/zi	Hipermagneziemie Laxativ	Potență chelatoare inferioară celorlalte preparate
Carbonat de magneziu	0,5-1,5g/zi	Hipermagneziemie Laxativ	Potență chelatoare inferioară celorlalte preparate

2. *Controlul calcemiei*. Uremicii au tendință la balanță negativă a calciului, datorită aportului redus, absorbției intestinale scăzute (datorită deficitului de vitamină D_3), pierderii în soluția de dializă. O dietă cu 1,5-2g calciu/zi este suficientă pentru a preveni o balanță negativă a calciului; suplimentarea cu preparate de calciu nu este necesară dacă se administrează chelatori cu calciu. Concentrația standard a calciului în soluția de dializă, este de 1,5-1,75 mmol/l, concentrație considerată optimă pentru menținerea unei balanțe calcice pozitive; folosirea unei concentrații mai mari e însoțită de riscul hipercalcemiei și al depozitelor extrascheletice a calciului. Datorită utilizării la majoritatea dializaților a carbonatului de calciu în controlul hiperfosfatemiei, există tendința de a folosi soluții cu concentrație mai mică de calciu (1,25mmol/l).

3. *Tratamentul cu metaboliți ai vitaminei D_3*. Se poate administra fie $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) fie 1α $(OH)D_3$ (1α-calcidol) care este transformat în calcitriol la nivelul ficatului. 1mmol de calcitriol este echivalent cu 2mmol de 1α-calcidol; ca urmare, dozele 1α-calcidol sunt duble față de calcitriol. Dozele variază între 0,125 – 0,5μg/zi pentru calcitriol și 0,25-1μg/zi pentru 1α-calcidol; riscul cel mai mare în caz de supradozaj este hipercalcemia și hipercalciuria cu dezvoltarea nefrocalcinozei, mai ales la pacienții care primesc cronic tiazide ce cresc reabsorbția tubulară de calciu. Prevenirea acestei complicații necesită începerea terapiei cu doze mici (0,125 μg/zi calcitriol sau 0,25μg/zi pentru 1α-calcidol) și monitorizarea periodică a calciului seric și urinar, a ecografiei renale (pentru diagnosticarea precoce a unei eventuale nefrocalcinoze) și a PTH seric; dacă valorile PTH seric scad sub de 2 ori normalul, tratamentul cu preparate de vitamină D_3 trebuie oprit. În ultimul deceniu s-au introdus în practică o serie de analogi „nonhipercalcemici" ai vitaminei D_3: 22-oxacalcitriol, 9-nor, $1,25(OH)_2$ vitamină D_2 (paricalcitol, zemplar), 1(OH) vitamină D_2 (doxercalciferol, hectorol), hexafluorocalcitriol.

O altă alternativă pentru pacienții cu hipercalcemie – deocamdată numai în faza experimentală – sunt și calcimimeticele; acestea sunt activatori alosterici ai receptorului calciului la nivelul glandei paratiroide, scad secreția de PTH și scad și nivelul calcemiei, atât secundar scăderii PTH, cât și prin acțiune pe receptorii calciului din intestin și oase.

• *Tratamentul hiperparatiroidismului secundar manifest*

Termenul de HPTH secundar manifest se referă la cazurile în care PTH seric este de peste 8-10 ori normalul, cazuri în care hiperplazia și hipertrofia glandulară paratiroidiană a apărut deja, iar pacienții au semne clinice și radiologice de osteită fibroasă și fosfataza alcalină mult crescută. Tratamentul medical este de primă intenție și în aceste cazuri; în caz de eșec se indică terapie chirurgicală.

• *Tratamentul medical* comportă aceleași măsuri expuse la profilaxie, dar dozele de vitamina D_3 necesare sunt mai mari; se poate începe cu 0,5μg/zi calcitriol oral (sau 1μg/zi 1 alfa calcidol) mărindu-se doza în funcție de valorile calcemiei, fosfatemiei și PTH seric. O alternativă a administrării zilnice a analogilor de vitamină D_3 este administrarea intermitentă – o dată pe săptămână – oral sau intravenos; o singură priză de calcitriol produce supresia PTH mai mult de 96 ore. Admi-

nistrarea intermitentă s-a dovedit a avea eficiență egală sau – în unele studii – superioară schemei zilnice în supresia PTH și este preferabilă la pacienții cu complianță scăzută la schema zilnică, medicul urmărind direct administrarea o dată pe săptămână. Eficiența tratamentului medical se face prin monitorizarea PTH, care trebuie să scadă cu cel puțin 50% după 4-8 săptămâni și cu mai mult în următoarele 6-12 luni. Calcemia trebuie de asemenea monitorizată, riscul hipercalcemiei fiind mai mare când PTH și fosfataza alcalină au revenit la normal.

Cercetările ultimului deceniu au evidențiat o creștere importantă a cazurilor cu hipercalcemie secundară terapiei clasice (chelator cu calciu și analogi ai vitaminei D_3); aceasta asociată cu hiperfosfatemia duce la calcificări în țesuturile moi, cele mai importante fiind cele la nivel cardiovascular. S-a demonstrat o relație directă între produsul fosfocalcic crescut, prezența calcificărilor coronariene și vasculare la tomografia cu fascicul de electroni și mortalitatea prin boli cardiovasculare. Ca urmare, obiectivele clasice ale terapiei HPTH au fost revizuite:

- menținerea unei fosfatemii în predializă între 2,5-4,6mg/dl (clasic 2,5-5,5mg/dl);
- menținerea calcemiei între 9,2-9,6mg/dl (clasic 9-11mg/dl);
- menținerea unui produs fosfocalcic sub 55 (clasic 70);
- stabilirea unei concentrații de calciu în dializat de 1,25-1,5mEq/l la pacienții tratați cu chelatori de calciu.

• *Tratamentul chirurgical* este indicat la pacienții care răspund insuficient (scădere a PTH cu mai puțin de 30% după 6-8 săptămâni) sau deloc la tratamentul medical, la cei cu hiperplazie marcată a glandei paratiroide și valori ale PTH seric mult crescute (de peste 10-12 ori normalul), la pacienții cu hipercalcemie și hiperfosfatemie, care nu răspund la tratament (în aceste cazuri, terapia cu vitamina D_3 este contraindicată), cei cu prurit persistent, rebel la tratament și care au PTH seric crescut, pacienții cu semne clinice (fracturi, rupturi de tendoane) de osteită fibroasă, cei cu calcificări marcate ale țesuturilor moi sau la pacienții cu calcifilaxie. Paratiroidectomia poate fi subtotală sau totală, cu posibilitatea ulterioară a autotransplantării câtorva fragmente de țesut glandular la nivelul musculaturii antebrațului.

2. Profilaxia și tratamentul afectării osoase induse de aluminiu

Intoxicația cu aluminiu poate avea două surse: apa folosită pentru prepararea soluției de dializă sau medicația administrată. Profilaxia intoxicației aluminice la un dializat impune mai multe măsuri: identificarea sursei de aluminiu și îndepărtarea ei (purificarea apei de dializă, oprirea tratamentului cu chelatori ce conțin aluminiu și înlocuirea lor cu carbonat de calciu), evitarea substanțelor care cresc absorbția aluminiului (acid citric, citrat de sodiu). Terapia intoxicației aluminice se face cu desferioxamină; doza medie este de 5-15 mg/kg i.v. la 7-10 zile, în timpul ședinței de dializă.

3. Terapia afectării osoase cu turn-over scăzut de cauză nonaluminică necesită diagnosticarea cauzei și corectarea ei: corecția acidozei metabolice prin administrarea de bicarbonat de sodiu per os, controlul calcemiei prin dietă și ajustarea concentrației calciului în dializat, corecția deficienței de vitamina D_3 nativă prin administrarea de colecalciferol (1.000 UI/zi sau 10.000 UI/săptămână) etc.

4. Terapia amiloidozei de dializă este de obicei cu rezultate limitate. Profilactic, se pot folosi membrane de dializă cu biocompatibilitate crescută, dar acestea au un cost foarte ridicat. Odată apărută se tratează simptomele (AINS, antialgice etc.) și complicațiile (intervenție chirurgicală pentru sindrom de canal carpian). Modificările și simptomele datorate acumulării β_2 microglobulinei, pot persisita chiar după transplant renal, timp de mai mulți ani.

9. TULBURĂRI NEUROLOGICE ȘI PSIHICE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

In insuficiența renală cronică se înregistrează o varietate de tulburări neurologice (tabelele XIV și XV) și psihice. O parte sunt apanajul intoxicației uremice și reprezintă indicație de inițiere a dializei (encefalopatia uremică, neuropatia uremică); altele sunt secundare complicațiilor uremiei (diselectrolitemii, hiperparatiroidism etc), bolilor asociate (HTA) sau iatrogeniei (aminoglicozide, colchicină, eritromicină etc). Numai o parte dispar sau se atenuează

Tabelul XIV: Manifestări neurologice din uremie

Tip de manifestare neurologică	Mecanism
Encefalopatia uremică	Alterarea echilibrului neurotransmițătorilor
Polinevrita uremică	Toxine uremice, deficiențe vitaminice, hiperparatiroidism
Mononevrite	Ischemie
	Compresie (malnutriție)
	Iatrogenice (nerv VIII – aminoglicozide, eritromicină)
Miopatie	Mecanisme multiple (tabel XVII)

după inițierea dializei; deseori, se adaugă manifestări specifice dializei.

Tabelul XV : Manifestări neurologice la dializați

- Sindrom de dezechilibru de dializă
- Demența (encefalopatia) de dializă
- Cefaleea de dializă
- Hematom subdural
- Encefalopatia acută Wernicke (deficiența de tiamină)
- Encefalopatia prin deficit de biotină
- Sindrom de tunel carpian (amiloidoza de dializă)
- Afectarea sistemului nervos autonom.

Encefalopatia uremică este un termen folosit pentru totalitatea simptomelor neurologice nespecifice din uremie; ea nu diferă clinic de alte encefalopatii toxice sau metabolice. Simptomatologia este nespecifică, variind de la tulburări ușoare de vorbire și tremor până la comă și moarte. Gravitatea manifestărilor clinice nu se corelează cu tulburările biochimice sau gradul uremiei, ci cu rapiditatea instalării insuficienței renale; de aceea, manifestările sunt mai pronunțate în insuficiența renală acută. Simptomatologia scade mult prin dializă și dispare după transplant. Inițial, apar tulburări ale funcției mentale, iritabilitate, dificultăți de concentrare, oboseală, insomnie, apatie; acestea sunt inițial episodice, ulterior permanente. Pe măsura agravării uremiei, se adaugă disartrie, flapping tremor, mioclonii, stupor și comă. Profilaxia se face prin dietă hipoproteică și controlul HTA.

Polineuropatia uremică apare la peste 65% dintre pacienții cu IRC, de obicei în fazele avansate (RFG sub 15ml/min). Este mai severă și mai frecventă la vârstnici, la sexul masculin, la cei cu IRC de lungă durată. Clinic este asemănătoare altor neuropatii periferice metabolice; este simetrică, distală, de tip mixt (motor și senzorial), mai frecventă la membrele inferioare. Simptomele constau în parestezii, prurit și dureri; se accentuează noaptea (provocând insomnii) și în repaus, și scad la mișcare (sindrom de picioare neliniștite). Unii pacienți dezvoltă așa numitul „sindrom de picioare fierbinți“, manifestat prin hipersudorație, roșeață, durere și senzație de constricție ale picioarelor; este prezent în special la cei cu malnutriție și se datorează deficiențelor vitaminice, în special de acid pantotenic și piridoxină.

Crampele musculare – apar în special noaptea, interesează mușchii gambei și ai arcadei piciorului; durează până la 10 minute și se ameliorează la mișcare sau masaj. Examenul obiectiv evidențiază pierderea precoce a ROT profunde, în special la membrele inferioare; ulterior, interesează și membrele superioare. În evoluție apar tulburări senzoriale: pierderea senzației dureroase, a simțului tactil, a simțului vibrator (în special la membrele superioare, cu aspect de „mănușă“). În fazele avansate, pielea supraiacentă este uscată, cu modificări atrofice; creșterea unghiilor este alterată, cu predispoziție la infecții unghiale fungice. Etiopatogenia polineuropatiei uremice este incomplet cunoscută; au fost implicate acumularea de fenoli și mioinozitol, scăderea concentrației biotinei circulante, hiperparatiroidismul secundar, deficiența de tiamină. Modificările anatomopatologice constau în degenerare axonală simetrică cu debut periferic ce conduce la demielinizare segmentară. Viteza de conducere a nervilor motori și senzoriali este scăzută.

Mononevrita interesează – cel mai frecvent – nervul median în cadrul sindromului de canal carpian și se datorează depozitării locale a β_2 microglobulinei modificate. Afectarea nervului median poate apărea și ca urmare a compresiei sale de către fistula arteriovenoasă sau a fenomenului de furt arterial cu ischemie nervoasă secundară. Administrarea de aminoglicozide sau de eritromicină poate afecta nervul acusticovestibular și determina surditate definitivă.

Miopatia periferică este secundară polineuropatiei uremice sau deficienței de vitamina D_3 ac-

tivă. Trebuie diferențiată de crampele musculare, datorate diferitelor tulburări hidroelectrolitice din cadrul IRC (hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie), de miopatiile din cadrul afecțiunilor sistemice (diabet, lupus, amiloidoză) sau de miozita secundară unor medicamente (tabelul XVI).

Tabelul XVI: Cauzele afectării musculare din uremie

Crampe musculare:
- dezechilibre hidroelectrolitice: hipovolemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie

Miopatie/miozită de cauză metabolică
- colagenoze (în special LES)
- diabet zaharat
- amiloidoză
- neoplazii
- deficiență de vitamina D_3
- hiperparatiroidism
- toxine uremice
- deficiența de carnitină

Miozită de cauză iatrogenă
- clofibrat
- colchicină
- antibiotice
- glucocorticoizi
- intoxicație aluminică
- hipofosfatemie.

Tulburările psihice din cadrul uremiei sunt rareori datorate afectării organice a SNC din cadrul uremiei sau secundare terapiei (episoade psihotice la cei tratați cu corticosteroizi). Unii pacienți au tulburări comportamentale, iritație, agresivitate. Imediat după începerea dializei, mulți bolnavi prezintă o stare de euforie („honeymoon phase") datorită remisiei simptomatologiei uremice; aceasta este urmată la câteva luni de depresie, datorită înțelegerii duratei lungi a bolii. Lipsa de complianță la prescripțiile dietetice sau la tratament apare la mulți dializați. Nu lipsesc nici tentativele de suicid. Simptomele asociate encefalopatiei uremice se remit după inițierea dializei. În celelalte cazuri sunt necesare psihoterapie și terapie medicamentoasă. Ca antipsihotice se preferă fenotiazină sau haloperidol (care se metabolizează hepatic și nu necesită reducerea dozelor), iar dintre antidepresive, cele cu structură triciclică (se metabolizează hepatic). Pentru anxietate – frecventă la unii pacienți, la fiecare ședință de hemodializă – se administrează tranchilizante minore, de tipul benzodiazepinelor.

10. COMPLICAȚII PULMONARE ALE UREMIEI

Plămânul uremic. Termenul de plămân uremic a fost utilizat inițial de radiologi, pentru a defini creșterea densității perihilare și interstițiale pulmonare. Acest tip de edem pulmonar cronic este rezultatul participării cardiace și pulmonare, în proporții variabile. În producerea sa, pe lângă fenomenele de insuficiență ventriculară stângă și fibroză pulmonară se adaugă tendința permanentă de extravazare capilară, datorită hiperosmolarității din capilarele pulmonare (care conțin un fluid alveolar bogat în proteine), edemului pereților alveolari, distrugerii pneumocitelor. La nefrotici, datorită hipoalbuminemiei, pe lângă creșterea presiunii hidrostatice, se adaugă scăderea presiunii oncotice.

Pneumonita uremică. Este forma severă a edemului pulmonar cronic uremic, produsă prin membrane hialine bogate în fibrină, însoțită de hemoragii intraalveolare. Este deseori confundată cu pneumonia bacteriană sau cu bronhopneumonia.

Pleurita (pleurezia) uremică. Afectarea pleurală din uremie apare la circa 20% dintre pacienți, asociată – de obicei – celorlalte modificări pulmonare: diagnosticul se stabilește după excluderea unor cauze specifice: infecțioase, boli sistemice, cardiace, hipoproteinemie etc. Din tabloul clinic lipsește deseori durerea. Lichidul pleural are compoziție celulară și biochimică normală, pH peste 7,3 și este steril. Uneori, pleurezia este hemoragică.

Infecții. Infecțiile bronhopulmonare sunt foarte frecvente la uremici și reprezintă o cauză majoră de mortalitate. Incidența crescută se datorează scăderii imunității mediate celular, supresiei producerii de anticorpi, limfocitopeniei periferice. Apariția unei infecții pulmonare la un pacient cu IRC cu stare stabilă este de gravitate deosebită, datorită amputării hiperventilației compensatorii produsă de acidoza metabolică cronică; apare astfel acidoză mixtă metabolică și respiratorie. Infecțiile pulmonare sunt, de asemenea, cauză frecventă de acutizare extrarenală a unei IRC prin deshidratare și sepsis.

11. MODIFICĂRI DERMATOLOGICE ÎN IRC

Pruritul apare la majoritatea uremicilor; uneori scade sau dispare după dializă, dar persistența

sau accentuarea sa este regulă: circa 60-90% dintre dializaţi se plâng de prurit. IRC reprezintă cea mai frecventă cauză de prurit cronic. Cauza principală este **hiperparatiroidismul secundar** cu depunerea în piele de săruri de calciu, fosfor, magneziu. Paratiroidectomia duce la dispariţia pruritului. Alte cauze luate în discuţie sunt: hipervitaminoza A, nevrita uremică, proliferarea mastocitelor, hiperserotoninemia şi hiperhistaminemia dializaţilor, subdializarea. Alteori, pruritul apare pe fondul unor leziuni cutanate – keratoza foliculară, onicodistrofia, hiperkeratoza plantară, chiciura uremicilor (cristale de uree care apar, de regulă, la cei ce au uremie peste 500 mg%), uremide (depozite subcutanate din calciu), râie. Leziunile de grataj însoţesc pruritul şi îl accentuează. Suprainfecţia şi lichenificarea acestor leziuni este frecventă.

Pentru terapia pruritului s-au încercat mixturi emoliente, colestiramina, expunerea la ultraviolete, antihistaminice, dieta hipoproteică, alcool i.v., nicergolină. Efect terapeutic cert au paratiroidectomia subtotală şi lidocaina i.v. (efectul este evident doar pe durata perfuziei).

Xerosis. Uscăciunea tegumentelor este regulă în IRC şi se datorează tulburărilor de keratinizare; în producerea sa sunt implicate disfuncţia glandelor sudoripare, creşterea în ser a vitaminei A şi a transportorului său retinol-binding protein, hiperparatiroidismul. Xerosis-ul se poate asocia cu descuamări şi aspect de ihtioză pe membre şi trunchi. Pot apărea şi alte semne de producere excesivă de keratină: keratoză foliculară, onicodistrofie, hiperkeratoză plantară.

Modificări pigmentare. Paloarea pielii a fost pusă clasic pe seama vasoconstricţiei, dar în IRC există vasodilataţie periferică. Coloraţia cenuşiu-murdară se datoreşte acumulării de urocromi şi carotenoizi într-o piele palidă datorită anemiei. Această tentă pseudoaddisoniană este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu IRC de cursă lungă – exemplu: în nefropatiile interstiţiale – şi mai puţin în glomerulopatiile cronice, a căror evoluţie spre IRC este mai rapidă. Hiperpigmentarea brună difuză este întâlnită la un sfert din bolnavi şi se datoreşte concentraţiei sanguine crescute de hormon melanotrop (MSH) cu creşterea melanogenezei (MSH este slab dializabil şi concentraţia sa sanguină creşte paralel cu nivelul creatininemiei). Calcificările cutanate sunt un indicator al hiperparatiroidismului.

La un număr redus de bolnavi apar leziuni buloase pe suprafeţele expuse la soare, asemănătoare celor din porfiria cutanată tardivă, constituind aşa numita **dermatită buloasă** a hemodializaţilor. În IRC se produce o inhibare a uroporfirinogen-decarboxilazei, care influenţează sinteza hepatică de porfirină, ceea ce duce la supraproducţia de precursori ai hemului (porfirine fotoactive, care au şi un clearance renal redus) cu depozitarea acestora în ţesuturi; depozitele de fier cresc activitatea fotodinamică a porfirinelor. Leziunile keratozice pot fi sediul unei transformări neoplazice (carcinom cu celule scuamoase, carcinom bazocelular – care au tendinţă rapidă la ulceraţie şi metastazare).

Fanerele. Se constată frecvent pierderea părului de pe antebraţe, picioare, rareori alopecie a scalpului; părul este subţire, uscat. Unghiile pot prezenta benzi duble albe transversale – striurile Muercke – sau o singură linie trasversală – linie Mees, hemoragii subunghiale. Caracteristică pentru IRC este unghia „jumătate-jumătate", care are o coloraţie roşie-roz-brună a porţiunii distale a patului unghial, net demarcată de restul patului unghial; în această zonă capilarele sunt mai numeroase. Unghiile pot prezenta şi modificări de onicodistrofie sau onicoliză.

12. TULBURĂRI ENDOCRINE ÎN IRC

Modificările endocrine din uremie sunt multiple, rinichiul fiind sediul principal de catabolizare a majorităţii hormonilor protidici – care se acumulează – precum şi sediul producţiei unor hormoni – a căror concentraţie va scădea; la acestea se adaugă influenţa tulburărilor din uremie asupra secreţiei extrarenale a unor hormoni, asupra raportului circulant între prohormon şi fracţia activă sau asupra legării de proteinele serice.

Creşterea nivelului seric a unui hormon poate apărea prin:

– scăderea catabolizării renale: insulină, proinsulină, glucagon, PTH, peptid C, STH, prolactină;
– scăderea catabolizării extrarenale: a insulinei în muşchii scheletici, a PTH-ului în ficat;
– creşterea sintezei: PTH, STH, prolactină.

Scăderea concentraţiei serice se produce prin scăderea producţiei: a eritropoietinei şi vitaminei D_3 active la nivelul rinichiului insuficient; a testosteronului în testicule, a estradiolului în ovare.

Raportul seric între diferitele forme sub care circulă un hormon este modificat:

– este scăzută conversia în periferie a T4 în T3, a proinsulinei în insulină; unii prohormoni pot acţiona competitiv cu hormonul la nivelul ţesuturilor ţintă;

– se acumulează fragmente cu GM mai mică, inactive (glucagon) sau forme biologice alterate prin glicozilare sau sializare, de asemenea, mai puţin active biologic (LH).

În ciuda nivelurilor scăzute ale hormonilor tiroidieni, în periferie se înregistrează eutiroidism tisular prin creşterea compensatorie a exprimării de ARNm de către receptorii specifici. *Ca urmare, modificările funcţiei tiroidiene pot fi considerate adaptative la tulburările metabolice din uremie şi nu necesită de obicei, tratament.*

Axul STH-somatomedine. Întârzierea în creştere este o complicaţie constantă a copiilor cu IRC; tratamentul cu doze mari de hormon de creştere exogen previne această complicaţie. Faptul că tratamentul cu doze mari de hormon de creştere exogen normalizează creşterea copiilor uremici, este explicat prin stimularea hepatică şi locală a producţiei de somatomedine.

13. TULBURĂRI SEXUALE ÎN IRC

La bărbaţii hemodializaţi apare frecvent impotenţă erectilă, scăderea libidoului; cauzele sunt frecvent psihogene, dar adesea se adaugă cauze organice:

– aport arterial insuficient – frecvent la pacienţii cu stenoză ateromatoasă a arterelor aortoiliace sau la alte niveluri, la diabetici, fumători, dislipidemici;
– existenţa de şunturi venoase, disfuncţia musculaturii netede peniene datorită îmbătrânirii precoce a dializaţilor, alterării fibrelor de colagen;
– factori neurogeni: neuropatia uremică, secreţie crescută de oxid nitric, iatrogenie (distrucţie nervoasă postprostatectomie);
– folosirea de medicamente ce pot diminua potenţa: antiandrogeni, metildopa, clonidină, betablocante, hidralazină, spironolactonă, barbiturice, benzodiazepine, antidepresive triciclice, litiu, imunosupresive, ranitidină etc;
– factori hormonali: scăderea secreţiei hipotalamice de LH-releasing hormon şi alterarea ritmului pulsatil de secreţie, creşterea valorilor serice ale LH, testosteron seric scăzut, estrogeni crescuţi, prolactină crescută.

Terapia impotenţei necesită o diagnosticare corectă a cauzelor; cele psihogene sunt cele mai frecvente, impunându-se psihoterapie.

La femei, estrogenii serici sunt scăzuţi, nu se înregistrează creşterea progesteronică în cea de-a doua jumătate a ciclului menstrual, raportul FSH/LH este diminuat, prolactina serică este crescută. Ducerea unei sarcini la termen este rară la hemodializatele cronic şi sunt frecvente cazurile de avorturi în al doilea trimestru, moartea fătului *in utero* sau la naştere, naşteri premature, preeclampsie.

14. MODIFICĂRI OCULARE

Modificări la nivelul segmentului anterior al globului ocular

• *Congestia conjunctivală*, constituind "ochiul roşu al uremicului" descris iniţial de Berlyne şi Shaw se datorează hiperparatiroidismului secundar. Fenomenele inflamatorii conjunctivale pot fi şi de natură mecanică: scăderea secreţiei lacrimale, lacrimile fiind hiperosmolare, datorită ureei sanguine crescute. Fiind vorba şi de o scădere cantitativă a lacrimilor după dializă, se naşte întrebarea de ce nu dezvoltă fenomene de ochi uscat. Se pare că nivelul înalt al ureei din lacrimi exercită un efect protector asupra globului ocular.

La pacienţii cu hipercalcemie pot apărea şi inflamaţii ale pingueculei şi alte reacţii inflamatorii difuze.

• *Hemoragiile subconjunctivale* fac parte din sindromul hemoragipar specific uremiei sau datorat utilizării heparinei în cadrul hemodializei.

• *Tumori maronii ale orbitei*, datorate hiperparatiroidismului, sunt extrem de rare şi se prezintă ca proliferări fibroase şi cu celule gigante într-o stromă hemoragică cu metaplazie osoasă; cauzează scăderea acuităţii vizuale, exoftalmie, diplopie, tulburarea motilităţii oculare.

• *Calcificările corneo-conjunctivale*, tot parte din tabloul hiperparatiroidismului sever, sunt detectate iniţial în corneea periferică (distrofie corneeană marginală calcară – respectiv depuneri calcare epiteliale şi subepiteliale sub formă de arcade la 1 mm de limbul corneean în dreptul fantei palpebrale) şi conjunctiva adiacentă. Calcifierile corneene se pot extinde spre axul vizual, producând keratopatie în bandă, cu scăderea acuităţii vizuale şi eroziuni epiteliale. Depozitele pot fi observate clinic la nivelul limbului, drept leziuni albicioase calcare şi au fost identificate drept cristale de hidroxiapatită. Patogenia depunerilor calcare corneoconjunctivale este controversată, în apariţia acestora fiind implicaţi o serie de fac-

tori printre care: nivelul crescut al produsului seric Ca x P, nivelul seric al magneziului, alcalinitatea regională indusă de libera difuziune a CO_2 din vasele conjunctivale, degenerescența țesutului elastic subconjunctival, vechimea dializei. Aceste depozite calcice constituie principala complicație oculară a IRC, ea apărând la 50% dintre bolnavii dializați după Flament și Storck.

• *Cataracta subcapsulară posterioară* cortizonică este obișnuită la pacienții transplantați renal.

• *Modificări de presiune intraoculară*

Modificări în presiunea intraoculară se pot dezvolta cu prilejul fiecărei ședințe de hemodializă; riscul creșterii presiunii intraoculare este atribuit clearence-ului întârziat al ureei din apă, comparativ cu cel din sânge. Atacul de glaucom este o complicație rară a hemodializei. Tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi reprezintă un alt factor de risc pentru creșterea presiunii intraoculare, la fel și pentru dezvoltarea opacităților cristaliniene.

Modificări în cadrul segmentului posterior al globului ocular

• *Arterioscleroza retiniană și HTA la hemodializați cronic*

Scleroza generalizată a arterelor retiniene este un indicator al severității, dar mai ales al duratei hipertensiunii arteriale. Strâmtorările arteriolare, tortuozitățile vasculare și semnele de încrucișare arterio-venoasă sunt anomalii vasculare retiniene ale pacienților hipertensivi.

La dializații cronic, modificările vasculare retiniene sunt pronunțate secundar aterosclerozei arterioscleroză precoce și avansate.

• *Ocluzii vasculare retiniene la hemodializații cronic*

- ocluzia arterei centrale a retinei sau a unuia din brațele sale majore, cu evoluție ireversibilă spre cecitate.
- ocluzia unei vene centrale a retinei sau a brațelor sale, prognostic funcțional imediat mai puțin grav.

Ca factori etiologici asociați dializei cronice putem aminti: embolii, HTA, diabet, hipercolesterolemie, hiperuricemie, vasculite etc.

• *Neuropatia optică la pacienții uremici în dializă*

Afectarea nervului optic asurvine la renalii de cursă lungă, având etiologie de natură toxică și având ca factori asociați anemia și HTA. Patogenia neuropatiei optice ischemice implică afectarea teritoriului de irigație al uneia dintre arterele ciliare posterioare, la nivelul porțiunii prelaminare a nervului optic sau teritoriul de vascularizație al vaselor piale, ramuri ale arterei oftalmice care irigă porțiunea retrolaminară a nervului optic. Cauzele imediate ale neuropatiei optice ischemice sunt: hipotensiunea, anemia severă, ateroscleroza avansată generalizată.

• *Decolarea de retină în uremie.*

La pacienții hemodializați de mai mulți ani pot apărea decolări retiniene buloase, asociate cu multiple detașări seroase ale epiteliului pigmentar. Nu a putut fi stabilită până în prezent natura dezlipirilor retiniene. Factorii precipitanți ai dezlipirii seroase sunt multipli: dezechilibrele hidro-electrolitice, coroidopatia asociată cu hipertensiunea arterială sistemică, microangiopatia trombotică, vasculita prin complexe imune, disfuncțiile epiteliului pigmentar suprajacent care pot fi provocate de stres și terapia imunosupresivă.

• *Retinopatia Purtscher's-like*

Orbirea bruscă, datorată retinopatiei Purtscher's-like, cu sau fără simptome nervoase centrale, poate apărea în IRC sau la transplantații renal în lipsa unui traumatism, pancreatite sau boli autoimune. Factorii precipitanți ai acestei boli vaso-ocluzive rămân neclari.

• *Complicații oculare infecțioase*

Procesele infecțioase sunt mai frecvente la pacienții transplantați renal. Cel mai frecvent este notată retinita necrozantă, produsă de virusul citomegalic (apare ca arii cicatriceale de necroză retiniana sau ca leziuni granulare, putându-se produce de asemenea și hemoragii retiniene) și mai rar, de virusul herpes simplex sau zoster. La infecțiile virale se pot asocia infecții bacteriene și fungice. Corioretinita toxoplasmozică se produce excepțional.

• *Angiografia cu fluoresceină*

Utilizarea de fluoresceină la pacienții cu IRCT nu este contraindicată, deoarece această substanță este ușor dializabil. Modificările sclerotice coroidale la pacienții dializați sunt demonstrate prin semne fluorografice. Îngroșarea sclerotică a vaselor coroidale și îngustarea consecutivă a lumenului cauzează o creștere rezistenței la flux, ducând la tulburări de perfuzie coroidală.

• *Vaccinul antihepatită B recombinat*, utilizat pentru profilaxia hepatitei B poate produce nevrită optică retrobulbară acută, de natură imună. Deși este o complicație rară, va trebui luată în considerație la toți pacienții ce prezintă tulburări oculare după administrarea vaccinului antihepatită B.

• *Tratamentul pe termen lung cu Desferoxamină* – pentru chelarea nivelurilor crescute de Al și Fe poate produce neuropatie optică retrobul-

bară acută, ce evoluează cu scăderea bruscă a acuității vizuale, tulburări ale vederii cromatice și afectarea câmpului vizual. Medicamentul este toxic și pentru epiteliul pigmentar retinian, producând leziuni pigmentare maculare de dimensiuni și forme diferite la nivelul polului posterior și în periferie, cu caracter progresiv către atrofie maculară; desferoxamina poate precipita modificările maculare ale unui fund de ochi deja compromis.

Mucormicoza, infecție fungică cu Zygomycetes sau Mucorales a fost raportată la dializații tratați cu desferoxamină (complicație extrem de rară și cu potențial letal ridicat), sugerându-se ca afecțiunea este mediată de activitatea sideroforă a drogului. Boala evoluează cu ischemie retiniană, panoftalmită și infecția cavității intracraniene.

15. MODIFICĂRI ORL

Modificările olfactive sunt prezente la majoritatea bolnavilor cu IRCT, având un rol important în statusul lor nutrițional. Studiile efectuate pe loturi de pacienți dializați peritoneal au demonstrat persistența hiposmiei la o lună de la inițierea dializei, dar dispariția ei după 3 luni de dializă.

Osificarea trompei lui Eustache la pacienții cu IRC a fost raportată de K. Takasaky et al. în anul 2000. Trompa lui Eustache îndeplinește trei funcții majore: ventilația, drenajul și protecția urechii medii. Prin osificare tuba își pierde elasticitatea și sunt deteriorate toate mecanismele enunțate mai sus. În urechea medie se acumulează un transsudat care duce la apariția unei hipoacuzii de transmisie.

Hipoacuzia neurosenzorială afectează aproape toți bolnavii cu IRC; mecanisme posibil implicate: acumularea de toxine uremice (Grahe 1924), hiponatremia (Yassin 1970). La hemodializați au fost demonstrate modificări audiometrice pentru sunetele joase la 41% din pacientii testați si pentru sunetele înalte la 53% dintre subiecți (D. Gatland et al. 1991). Audiometria tonală efectuată pre și postdializă a stabilit că fluctuațiile de auz, reprezentând o creștere mai mare de 10 dB există în 38% din cazuri pentru frecvențele joase și sunt nesemnificative pentru frecvențele înalte. În concluzie, dializa poate determina o îmbunătățire a auzului pentru tonalitățile joase (125 Hz și 250Hz).

16. AFECTAREA SISTEMULUI IMUNITAR ÎN IRC

În paralel cu deteriorarea funcției renale se produce o scădere a imunității; hemodializa nu îmbunătățește și poate chiar agrava tulburările imune din uremie. Uremicii au anergie cutanată dovedită de riscul crescut la infecții, în special tuberculoză sau listerioză, precum și de răspunsul slab sau nul la vaccinări.

În uremie sunt deprimate atât răspunsul imun celular, cât și cel umoral. Scade proliferarea *limfocitelor* T, cu menținerea unui raport normal CD4/CD8; producția de interleukină 2 și de gama-interferon este diminuată. Imunodeficiența celulelor T se datorează toxinelor uremice circulante și posibil unei prezentări defectuoase a antigenelor de către monocite; sunt incriminate, de asemenea, efectul transfuziilor repetate și supraîncărcarea cu fier. Tratamentul cu eritropoietină corectează parțial deficitul imun celular. În ciuda răspunsului deficitar al limfocitelor T la diferiți patogeni, la hemodializați există semne de activare a acestora, secundar interacțiunii sângelui cu membrana de dializă: creșterea numărului de celule prezentatoare de antigen, a densității de receptori pentru interleukină 2 pe suprafața celulelor T, precum și a concentrației serice a IL2. Răspunsul umoral este defectuos în uremie, deși nivelele serice ale IgA, IgM, cât și IgG sunt normale.

Monocitele sunt implicate în deficiența răspunsului imun celular prin prezentarea defectuoasă a antigenului; în același timp, în timpul hemodializei, prin contactul sângelui cu membranele de dializă sau în cazul contaminării cu endotoxine a soluției de dializă, se produce activarea monocitelor cu eliberare de citokine proinflamatorii (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6). Polimorfonuclearele neutrofile au funcție deprimată în uremia cronică, explicând incidența crescută a infecțiilor. Sunt afectate activitatea chemotactică, fagocitară, de adeziune și bactericidă; toxinele uremice circulante, în special cele cu greutate moleculară mică (sub 2kDa) par a fi responsabile de acest fenomen. La inițierea ședinței de dializă se produce activarea neutrofilelor concomitent cu neutropenie în sângele periferic; activarea se datorează contactului cu membrana de dializă, e însoțită de activarea complementului și duce la eliberare de cantități importante de proteaze și radicali de oxigen. Activarea intradialitică a neutrofilelor este responsabilă de numeroase complicații:

– disfuncția plachetară și eritrocitară, creșterea în plasmă a produșilor de peroxidare lipidică;

- efectul radicalilor de oxigen asupra cartilajului contribuie la artropatia amiloidotică;
- efectul de denaturare al ADN-ului participă la îmbătrânirea prematură a dializaţilor de cursă lungă.

17. DIAGNOSTICUL INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE

Prezentarea în urgenţă a unui pacient cu sindrom de intoxicaţie uremică impune diagnostic diferenţial între o insuficienţă renală acută (IRA), o insuficienţă renală cronică acutizată (IRCAc) sau o insuficienţă renală cronică (IRC) aflată în stadiul terminal. Diferenţierea nu este uneori imediat posibilă şi frecvent se impune instituirea terapiei de epurare extrarenală urmând ca, ulterior, să se precizeze diagnosticul.

Excluderea unei IRA necesită evidenţierea prin anamneză, examen clinic şi paraclinic a unei cauze prerenale, intrarenale sau postrenale. Fără a intra în amănuntele diagnosticării IRA, sunt de subliniat câteva elemente sugestive de orientare în urgenţă:

- de regulă, o hemogramă normală exclude IRC; sunt însă cazuri de IRA asociate cu anemie: IRA posthemoragică, IRA din cadrul sindromului hemolitic uremic sau purpurei trombotice trombocitopenice etc.;
- dimensiunile normale ale rinichilor la examenul ecografic pledează pentru o IRA; şi aici există excepţii: IRC din mielomul multiplu, amiloidoză, sclerodermie sau diabet zaharat evoluează mult timp cu rinichi de dimensiuni normale;
- anamneza poate fi sugestivă: nicturia de mai multe luni, prezenţa unor simptome ale tabloului de uremie (neurologice, sexuale, cutanate etc.) sugerează o IRC; debutul brusc al simptomatologiei, în plină sănătate, eventual cu evidenţierea unui eveniment declanşator recent (deshidratare, sângerare, infecţie, sindrom nefritic acut, medicament etc.) pledează pentru o IRA.

Acutizarea unei IRC poate apărea din cauze extrarenale (prerenale sau postrenale) sau datorită acutizării bolii de bază care a condus la IRC. Conduita de investigare şi tratament este identică cu cea din IRA. Anamneza (existenţa unei boli renale cronice sau a unor valori crescute ale creatininemiei anterior episodului), evidenţierea ecografică a unor rinichi de dimensiuni scăzute, dar cu indice parenchimatos încă păstrat, pot orienta către o IRC acutizată. După tratarea cauzei care a produs acutizarea este necesară evaluarea funcţiei renale pentru a stabili stadiul IRC. Frecvent, pacienţii cu IRC care suferă un episod de acutizare de cauză extrarenală, dar mai ales datorat acutizării afecţiunii de bază, nu mai revin la cifrele de creatinină anterioare episodului de acutizare. Acest lucru este valabil în special la pacienţii cu glomerulopatii, ce suferă un episod de acutizare sau la hipertensivii la care se instalează HTA malignă; uneori, creatininemia nu mai scade şi pacientul rămâne dependent de dializă cronică.

Diagnosticul IRC la un pacient care se prezintă cu stare stabilă impune două etape: diagnosticul pozitiv de IRC: clinic, bioumoral, imagistic şi stabilirea stadiului IRC; stabilirea bolii cauzale.

• *Diagnosticul clinic*

Simptomatologia pentru care un bolnav cu IRC se poate prezenta la o primă consultaţie este extrem de diversă. În fazele iniţiale, IRC poate fi descoperită cu ocazia efectuării unor investigaţii pentru altă afecţiune sau când pacientul se prezintă cu simptome caracteristice bolii cauzale (cel mai adesea, pentru o acutizare a bolii cauzale: sindrom nefritic cronic acutizat, pielonefrită cronică acutizată etc.) sau cu o complicaţie a unei HTA necunoscute (epistaxis, fenomene de insuficienţă ventriculară stângă, encefalopatie hipertensivă, tulburări de vedere). Poliuria, nicturia, sindromul anemic reprezintă alte simptome pentru care un pacient se poate prezenta la medic. Sindromul asteniform care însoţeşte IRC este frecvent cauza pentru care bolnavului i se recomandă un set minim de investigaţii.

În fazele avansate ale IRC, simptomatologia este extrem de diversă. Datorită afectării pluriviscerale, sindromul de IRC are în componenţa sa o multitudine de simptome, care ocupă primul loc în tabloul clinic, în funcţie de particularităţile fiecărui bolnav. Simptomatologia din cadrul sindromului anemic, fenomene de IVS sau complicaţii ale HTA, tulburări sexuale, un sindrom hemoragipar, neuropatia uremică, simptomatologie de pericardită, tulburări digestive (greaţă persistentă, vărsături, hemoragie digestivă), oliguria, edemele, pruritul sunt câteva din modalităţile de prezentare a pacientului cu IRC avansată. Adesea, anturajul bolnavului este cel care îi impune să se prezinte la medic pentru unul din simptomele sau semnele sindromului uremic: halenă, coloraţia pseudoadisoniană a tegumentelor.

Anamneza poate orienta asupra cauzei – boală renală primitivă, afecțiune sistemică, cauză post-renală – care a condus la IRC. Prezența în antecedente a unui sindrom nefritic acut la 10-21 zile de la o amigdalită acută, pledează pentru probabilitatea unei GNC poststreptococice; episoade repetate de hematurie macroscopică la câteva zile de la o infecție de căi respiratorii superioare sugerează o nefropatie cu IgA; un tânăr ce se prezintă cu IRC are probabil o pielonefrită de reflux ca afecțiune de bază, mai ales dacă descrie episoade repetate de infecții urinare în antecedente; la un vârstnic cu IRC, trebuie căutate semnele unei obstrucții urinare vechi (tulburări de micțiune, retenții incomplete de urină, episoade de pielonefrită); episoade de hematurie însoțite de hemoptizii pot fi sugestive de un sindrom Goodpasture sau de o TBC renală. Oricât de numeroase ar fi datele de istoric, *anamneza trebuie susținută de datele paraclinice și imagistice pentru a aprecia un diagnostic cert*; prezența în copilărie a repetate episoade de amigdalită acută la un pacient de 70 ani ce se prezintă într-un stadiu avansat al IRC nu certifică o GNC poststreptococică ca boală cauzală a IRC; la fel, infecții urinare joase în antecedentele unui uremic nu semnifică obligatoriu o PNC.

Etiologia IRC este evidentă în fața unui pacient cunoscut cu o afecțiune renală cronică sau cu o boală sistemică (diabetic, LES, vasculită etc.); în aceste cazuri, anamneza trebuie să deceleze ritmul de deteriorare a funcției renale, diureza / 24 ore, medicația folosită. Într-o nefropatie interstițială, ritmul scăderii RFG este mult mai lent – ani de zile – decât în cazul unei GNC sau al unei GN rapid progresive.

Simptomele specifice caracterului cronic al insuficienței renale pot fi culese din anamneză pentru a diferenția IRC de IRA; scăderea progresivă a diurezei, scăderea în greutate, nicturia de mai multe luni, edeme nefrotice în antecedente, simptomatologia de anemie sau IVS, HTA veche sunt câteva din simptomele sugestive de IRC. La un pacient cunoscut cu un grad mic de IRC care se adresează medicului pentru o acutizare, trebuie culese informații privind medicația recent inițiată. AINS administrate la un pacient cu glomerulopatie cronică pot produce o scădere brutală a RFG; același efect îl au IEC administrate unui pacient hipertensiv vechi și cu ateroscleroză sistemică sau unui diabetic în vârstă, cu angină pectorală și/sau claudicație intermitentă. Antecedentele familiale sunt prezente în majoritatea cazurilor de boală polichistică renală, scleroză tuberoasă, sindrom Alport, boală chistică a medularei.

Examenul obiectiv apreciază statusul general al pacientului, starea de nutriție și de hidratare, alura ventriculară, TA în orto- și clinostatism. Paloarea cutaneomucoasă cu tentă murdară, „pseudoaddisoniană" este specifică renalilor cronici; se pot nota leziuni de grataj, xerosis-ul. În LES pot fi evidențiate eritemul facial în fluture, ulcerații bucale sau alte leziuni specifice. În vasculite pot fi prezente infarcte cutanate, peteșii, hemoragii în așchie. În sindromul nail-patela apar modificări specifice ale unghiilor. Edemele în IRC apar fie la pacienții cu sindrom nefrotic, fie când s-a instalat insuficiența cardiacă, fie în stadiile terminale.

Examenul general poate evidenția pliu cutanat persistent, orbite înfundate, hipotensiune arterială ortostatică sugestive de hipovolemie. Hipotensiunea ortostatică – în afara depleției de volum sau a excesului de hipotensoare – apare în special la diabetici, dar poate fi observată și la nondiabeticii cu neuropatie autonomă. Surditatea la un tânăr cu IRC poate sugera un sindrom Alport. Auscultația pulmonară poate fi sugestivă de pneumonie, stază pulmonară, sindrom Churg-Strauss, granulomatoză Wegener. Examenul cordului poate pune în evidență sufluri în cadrul unei endocardite, sufluri funcționale datorate HTA sau hipervolemiei, frecătura pericardică în stadiul terminal al IRC. Examenul abdomenului poate decela hepatomegalie (în cadrul unei boli polichistice hepatorenale) sau splenomegalie și adenopatii (în limfoame, amiloidoză). Palparea rinichilor este utilă în diagnosticul bolii polichistice renale, a tumorilor renale, a hidronefrozei. Tușeul rectal/vaginal pot evidenția o cauză de obstrucție urinară.

• *Diagnosticul bioumoral. Stadializare*

Creșterea valorilor retenției azotate este condiția sine qua non a diagnosticului de IRC și creatininemia reprezintă indicatorul cel mai fidel, în practica medicală curentă, al degradării stării funcționale renale. Se poate diagnostica IRC în absența oricărui semn sau simptom, doar în prezența valorilor permanent crescute ale creatininemiei. De regulă, ureea sanguină crește paralel cu nivelul creatininemiei, dar în stadiile inițiale al IRC există situații în care, printr-un regim alimentar hipoproteic-hipersodat valorile ureei sanguine să fie aproape normale, dar cu o creatininemie constant patologică. Anemia, hipocalcemia, acidoza metabolică însoțesc creșterea creatininemiei, dar nu sunt obligatorii pentru diagnosticul de IRC. O determinare exactă a RFG nu poate fi realizată decât cu substanțe care filtrează liber glomerular și nu sunt reabsorbite sau secretate tubular: inulină, DTPA, iotalamat. În practica curentă, aprecierea gradului reducerii RFG se face prin determinarea creatininemiei sau a clearance-ului creatininei. Folosind formula Cockcroft-Gault, se poate calcula RFG în funcție de cretinina serică (mg/dl), vârsta pacientului (ani), sexul și greutatea corporală (kg):

Femei: RFG = 85% din valoarea calculată la bărbați.

O metodă mai fidelă de apreciere a RFG este calcularea clearance-ului creatininei după formula:

Valorile normale sunt pentru bărbați 97–137ml/min/1,73m^2, iar pentru femei 88–128ml/min/1,73m^2.

$$\text{Bărbați: RFG} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}}{\text{Creatinină serică} \times 72}$$

Aceste metode, deși facile, nu oglindesc cu exactitate gradul RFG. Valoarea lor limitată este dată pe de o parte de dificultatea colectării urinei, dar mai ales de faptul că se bazează pe valoarea creatininei serice ale cărei valori pot fi influențate de numeroși factori. Nivelul creatininemiei depinde de masa musculară a individului; pacienții cașectici, bătrânii vor avea valori mai mici ale creatininei până în stadiul avansat de uremie. Aportul proteic influențează, de asemenea, nivelul seric al creatininei: pacienții care au ținut perioadă îndelungată o dietă foarte restrictivă în proteine – de obicei din dorința de a întârzia inițierea dializei sau datorită unor prescripții eronate – au producție mult redusă de creatinină. Creatinina este filtrată glomerular în cea mai mare parte și doar o mică fracțiune este secretată tubular; pe măsură ce scade numărul NFA, secreția tubulară de creatinină crește (mecanism compensator pentru a crește excreția de creatinină), astfel că, clearance-ul de creatinină supraestimează adevărata valoare a RFG în fazele inițiale ale IRC. În IRCT, acest mecanism compensator este neglijabil și ***nivelul creatininemiei este un indicator destul de fidel al funcției renale***.

$$\text{Cl cr (ml/min)} = \frac{\text{Creatinină urinară (mg/dl)} \times \text{volum urinar (ml/24 ore)}}{\text{Creatinină serică (mg/dl)} \times 1{,}440}$$

Nivelul ureei sanguine sau al clearance-ului ureei sunt mult mai puțin fidele pentru aprecierea RFG. Pe lângă filtrare glomerulară, ureea suferă atât secreție, cât și reabsorbție tubulară, astfel încât clearance-ul de uree subestimează valoarea reală a RFG. În plus, rata producerii ureei în organism variază în limite largi, în funcție de ingestia de proteine, starea catabolică, diureza pacientului. **Stadializarea IRC** are la bază mecanismele adaptative ce apar la nivel renal pe măsura scăderii numărului de NFA și paralelismul între gradul IRC și numărul de hematii (tabelul XVIII). Din punct de vedere strict didactic, această stadializare folosește modelul clasic ipotetic al nefronilor rămași nealterați de afecțiunea renală cronică (nefroni funcționali activi = NFA), deși este demonstrat că, pe măsura progresiei IRC, toți nefronii suferă modificări adaptative, modificări care duc la deteriorarea progresivă a lor. Astfel, la NFA mai mare sau egal cu 50% se vorbește despre *suficiență funcțională renală*: nu există retenție azotată în repaus sau la efort, numărul de hematii este normal. La o nefrectomie parțială până la NFA mai mare sau egal cu 33%, rinichiul reușește să asigure homeostazia folosind ca mecanism compensator poliuria. Sodiul și apa, în mod obișnuit reabsorbabile tubular, trec în urina finală. Numărul de hematii este de 3,5-4 milioane, creatininemia nu depășește 2mg/dl. *Acest stadiu este denumit IRC compensată prin poliurie.* Următorul stadiu este cel al *insuficienței renale cronice compensate prin retenție azotată fixă*; datorită NFA de peste 25%, filtratul glomerular continuă să scadă și această scădere este compensată prin creșterea concentrației plasmatice a unor substanțe eliminate în mod obișnuit prin filtrare (uree, creatinină), ceea ce face să crească sarcina filtrată pe nefronii restanți. Creatininemia este de 2 - 4mg/dl, iar numărul de hematii este de 3 - 3,5 milioane.

Continuarea procesului patologic sau efectuarea nefrectomiei parțiale până la un număr de NFA de 10 - 25% duce la o creatininemie de 4 - 8mg/dl; numărul de hematii este de 2,5 - 3 milioane; este *stadiul de insuficiență renală cronică decompensată*.

La un număr de NFA sub 10%, creatininemia depășește 8 mg/dl, iar numărul de hematii este de 2 - 2,5 milioane; este vorba de *insuficiența renală cronică decompensată în stadiul uremic*, considerată ca fiind stadiul final al IRC.

Această clasificare simplă este deosebit de utilă pentru practician, deoarece:

– nu impune efectuarea clearance-ului de creatinină (pe care mulți autori îl consideră inutil câtă vreme diureza este peste 1.000ml/zi);
– permite conducerea terapiei după nivelul creatininemiei;

TABEL XVII: Stadializarea IRC

Stadiul	*NFA**	*Creatininemie*	*Nr. hematii*
Suficiența funcțională renală	>50%	1,2 mg/dl	4 mil.
IRC compensată prin poliurie	50-33%	1,2-2 mg/dl	3,5-4 mil.
IRC compensată prin retenție azotată fixă	33-25%	2-4 mg/dl	3-3,5 mil.
IRC decompensată	25-10%	4-8 mg/dl	2,5-3 mil
Uremie	<10%	>8 mg/dl	2-2,5 mil.
Uremie depășită	0%	variabil	variabil

*NFA = nefroni funcțional activi

– permite un diagnostic diferențial relativ facil între IRA, IRC sau acutizări funcționale ale unei IRC prin paralelismul dintre creatininemie și anemie;
– arată importanța mărimii FG (sugerată de nivelul creatininemiei, dar tradusă clinic prin valoarea diurezei). Se pot nota câteva excepții de la „regulile" acestei clasificări și acestea sunt:
  1. După nefrectomie (număr NFA = 50%) există o perioadă de circa 3 luni în care pot apărea creșteri tranzitorii ale creatininemiei la efort fizic sau exces de proteine.
  2. Polichistoza renală evoluează discordant, cu anemie de grad mai mic decât nivelul creatininemiei; în nefropatia endemică balcanică excepția este în sens invers.
  3. Bolnavii cu IRC decompensată în stadiul uremic, menținuți în viață prin mijloace de epurare extrarenală, au valori variabile ale creatininemiei (înainte și după dializă, în funcție de tipul de epurare extrarenală) și ale anemiei (sub tratament sau fără tratament cu eritropoietină). Acest stadiu a fost numit de Legrain „uremie depășită".

Examenul de urină în IRC. Diureza unui pacient cu IRC este variabilă în funcție de boala de bază și de stadiul IRC. Poliuria poate apărea în fazele compensate ale IRC sau este prezentă înaintea apariției IRC în unele nefropatii tubulo-interstițiale cronice datorită alterării precoce a capacității de concentrare urinară. Oliguria este – de obicei – apanajul fazelor avansate ale IRC. Pacienții cu glomerulopatii primitive sau secundare instalează precoce oligurie, dar aceasta nu este o regulă general valabilă. Diureza „restantă" este extrem de importantă atât pentru tratamentul conservator al renalului cronic, cât și în faza dialitică. Reducerea bruscă a diurezei la un renal cronic trebuie rapid investigată, fiind cauzată de obicei de o acutizare – de cauză renală sau extrarenală – a IRC.

În fazele avansate ale IRC, sumarul de urină este sărac și nesugestiv pentru boala primară; in fazele precoce ale IRC, sumarul de urină poate releva modificări ale bolii primare cauzale sau a unei complicații. Ph-ul urinar este scăzut; excepție fac pacienții cu infecții urinare cu germeni ureazosecretori sau cei cu restricție proteică foarte severă care pot avea ph urinar alcalin. În fazele inițiale ale IRC, examenul sedimentului urinar poate releva modificări sugestive ale bolii primare cauzale:
– în afecțiunile glomerulare sau în vasculitele aflate în perioadă de „acutizare"; hematurie cu hematii dismorfice și cilindri eritrocitari; în afara acutizărilor poate apărea doar hematurie microscopică persistentă ce însoțește proteinuria patologică;
– într-o pielonefrită cronică acutizată: piurie însoțită de cilindri leucocitari; în afara acutizării doar leucociturie minimă asociată hipostenuriei;
– prezența de cristale în litiaza renală;
– un sediment urinar normal poate fi sugestiv de obstrucție de tract urinar sau de boală trombo-embolică renală.

Recoltarea urinei pe 24 ore este utilă pentru cuantificarea proteinuriei, ureei și creatininei urinare și pentru stabilirea aportului de proteine și sodiu. Proteinuria este aproape totdeauna prezentă în IRC, dar de obicei este de rang subnefrotic la creatininemie de peste 8-9mg/dl; prezența unei proteinurii nefrotice în stadiile avansate ale IRC este sugestivă de diabet zaharat, glomerulonefrită mezangiocapilară, amiloidoză sau glomeruloscleroroză segmentală și focală. Absența proteinuriei la un examen rapid al urinei cu dipstick-uri și prezența unei proteinurii patologice la examenul pe 24 de ore obligă la testarea prezenței proteinei Bence-Jones. Ureea și creatinina urinară scad paralel cu reducerea RFG. Cantitatea de uree excretată/24 ore este de obicei utilă în aprecierea aportului proteic (proteine g/zi = [uree urinară (g/zi) x 3 + 15]).

Explorări sanguine. În afara constatării creșterii ureei și creatininei sanguine, o serie de alte teste sunt necesare pentru a aprecia amploarea modificărilor specifice IRC sau ale afecțiunii de bază. O hemogramă completă este necesară pentru aprecierea tipului de anemie. Caracteristică IRC este anemia normocromă, normocitară cu număr normal de reticulocite, anemie datorată deficitului de producție renală a eritropoietinei; poate apărea însă macrocitoză (prin deficit de acid folic și/sau B_{12} datorită restricției dietare) sau microcitoză (prin deficit de fier datorită unui sindrom hemoragipar); hemoliza, datorată toxinelor uremice, produce anemie cu reticulocitoză. Ionograma sanguină trebuie efectuată de rutină și repetată frecvent în perioadele de acutizare ale IRC sau în stadiul uremic. Natremia este necesară pentru aprecierea echilibrului hidric. Potasemia trebuie verificată de rutină, hiperpotasemia însoțindu-se de risc crescut de aritmii ventriculare. Calcemia și fosfatemia sunt necesare pentru aprecierea statusului metabolismului fosfocalcic și al prezenței osteodistrofiei renale. Din stadiul decompensat al IRC apare acidoză metabolică (datorită scăderii excreției de amoniu și, ulterior, și a excreției ionilor de

H), dar în faza inițială acidoza este compensată respirator prin hiperventilație (bicarbonat actual scăzut, pCO_2 scăzut, ph sanguin normal).

• *Diagnosticul imagistic*

Oricare investigație imagistică arată dimensiuni reduse ale rinichilor în IRC, dar este de preferat cea mai puțin invazivă și mai puțin costisitoare, respectiv ecografia. Excepții de la această regulă sunt diabetul zaharat, mielomul multiplu, boala polichistică renală, amiloidoza, sclerodermia care pot evolua cu rinichi de dimensiuni normale sau crescute. În fazele avansate ale IRC - cu excepția BPR - și în aceste din urmă afecțiuni se notează contracția rinichilor.

Puncția biopsie renală (PBR) este utilă la un pacient cu creatininemie constant crescută și a cărei cauză de insuficiență renală nu a putut fi precizată prin investigațiile paraclinice sau la pacienți cu retenție azotată și rinichi de dimensiuni normale. Prezența tulburărilor de coagulare sau a HTA necontrolate (TA diastolică peste 120mmHg) contraindică PBR; aceasta nu este necesară la pacienții la care diagnosticul este deja cunoscut, exemplu diabet zaharat. Prezența unor rinichi de dimensiuni scăzute contraindică efectuarea PBR, probabilitatea de a evidenția boala primară ce a condus la IRC fiind practic nulă.

• *Diagnosticul etiologic*

În fazele inițiale ale IRC, diagnosticul etiologic se face pe criteriile clinice și paraclinice specifice bolii glomerulare sau nonglomerulare cauzale. Dacă diagnosticul afecțiunii primare nu a fost stabilit anterior, începând din stadiul decompensat al IRC aceasta nu mai poate fi de cele mai multe ori precizată, indiferent ce investigație am folosi. Pe măsură ce funcția renală se degradează, diferențele clinice și paraclinice între afecțiunile cauzale se șterg. Rinichiul polichistic reprezintă una din puținele excepții de la această regulă, diagnosticul etiologic putând fi pus și la bolnavii comatoși, deseori numai pe examenul clinic. Efectuarea puncției biopsii renale în prezența unor rinichi mici este inutilă și chiar periculoasă în prezența tulburărilor de coagulare ale pacientului cu IRC.

Stabilirea – odată apărută IRC – bolii cauzale este adesea inutilă pentru tratament, întrucât tratamentul etiologic nu mai este eficient (curativ) și sunt necesare numai măsuri de încetinire a progresiei IRC și tratamentul complicațiilor IRC. Desigur, situațiile clinice sunt extrem de diferite. Ca regulă generală, **glomerulopatiile nu beneficiază de terapie patogenică dacă au ajuns în stadiul de IRC**. Excepție fac glomerulopatia lupică și alte glomerulopatii secundare, dar și în aceste cazuri, prezența rinichilor mici la examenul ecografic arată inutilitatea încercării unei terapii specifice. **Nefropatiile interstițiale bacteriene reprezintă o „cauză tratabilă" de IRC, dar rezultatele terapiei sunt slabe**, chiar dacă medicația antimicrobiană este corect condusă. Concentrația urinară a antibioticelor atinge rar niveluri bactericide din cauza leziunilor tubulare, iar eventuala vindecare a leziunilor interstițiale se face prin leziuni fibrosclerotice care agravează disfuncționalitatea renală. Ridicarea obstacolului într-o uropatie obstructivă cronică este ineficientă dacă pacientul are de mult timp retenție azotată crescută și modificările secundare obstrucției sunt ireversibile; dacă este necesară intervenție chirurgicală și anestezie, acestea pot chiar să altereze și mai mult reducerea RFG.

18. TRATAMENTUL CONSERVATOR AL IRC

Obiectivele tratamentului convențional în IRC sunt:

– să întârzie inițierea terapiei de epurare extrarenală prin controlul factorilor de progresie ai IRC;
– să pregătească bolnavul pentru hemodializă sau dializă peritoneală, atunci când este nevoie;
– să prevină unele complicații ale IRC: hiperparatiroidismul secundar, anemia etc;
– să evite medicamentele sau alte substanțe nefrotoxice;
– să protejeze vasele pentru a avea abord vascular necesar hemodializei.

Profilaxia progresiei IRC

Stabilirea diagnosticului de IRC la un pacient necesită măsuri de încetinire ale ritmului de deteriorare a funcției renale. Identificarea și tratarea factorilor ce sunt dovediți a accelera IRC sunt obligatorii la toți pacienții indiferent de boala primară renală sau de stadiul insuficienței renale, și sunt cu atât mai eficiente, cu cât se aplică mai precoce. Factorii asupra cărora se poate interveni sunt dieta, proteinuria, HTA, metabolismul fosfocalcic și al acidului uric.

Dieta. Excesul de proteine în dietă inițiază și agravează glomeruloscleroza prin creșterea presiunii de filtrare glomerulară. Restricția proteică încetinește glomeruloscleroza prin reducerea presiunii intraglomerulare și diminuă simptomele de intoxicație uremică. Cele mai bune rezultate se obțin când dieta hipoproteică se aplică din fazele precoce (creatinină serică 1,5-2mg%). Restricția proteică trebuie asociată cu restricție în fosfați pentru prevenirea osteodistrofiei renale.

HTA. Reducerea valorilor TA menține funcția renală și prelungește evoluția IRC. HTA produce vasoconstricție și scleroză vasculară glomerulară, crescând presiunea și fluxul în capilarele glomerulare, ceea ce corespunde din punct de vedere morfologic, leziunilor mezangiale și de glomeruloscleroză. Medicamentele de primă alegere în terapia HTA sunt IEC care au efect vasodilatator predominant pe arteriola eferentă. Acțiunea renoprotectoare a IEC se datorează nu numai scăderii TA sistemice, dar și încetinirii glomerulosclerozei prin scăderea presiunii de filtrare glomerulară și prin scăderea proteinuriei; scăderea proteinuriei în timpul terapiei cu IEC s-a dovedit a încetini și ritmul de progresie al leziunilor tubulointerstițiale. Riscul IEC – creșterea retenției azotate prin scăderea RFG. BRA pot fi utilizate în asociere cu IEC (având efect renoprotector sinergic) sau ca monoterapie la bonlavii cu intoleranță sau contraindicații la IEC. Anumite asocieri de medicamente antihipertensive pot avea efecte hemodinamice nedorite. Asocierea hidralazină + rezerpină + furosemid sau clonidină + dihidralazină + furosemid scad efectiv tensiunea, dar prin efectul dilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea capilară intraglomerulară, agravând leziunile glomerulare.

Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfocalcic. Hiperfosfatemia secundară hipofosfaturiei este factorul esențial al tulburărilor din osteodistrofia renală; ea poate apărea încă din fazele precoce ale IRC (înainte de depistarea unei scăderi semnificative a RFG) și este inițial tranzitorie și postprandială, ulterior devenind permanentă. Depozitele fosfocalcice din interstițiul renal s-au dovedit a contribui la progresia leziunilor renale. Controlul hiperfosfatemiei prin dietă și tratament se aplică din fazele precoce ale IRC (RFG 30-70 ml/min) și este necesar atât pentru profilaxia osteodistrofiei renale, cât și pentru încetinirea leziunilor de scleroză interstițială. Blocantele canalelor de calciu reduc conținutul de calciu din rinichi, având același efect renoprotector ca și măsurile hipofosfatemiante.

Tratarea tulburărilor metabolismului acidului uric. În IRC acidul uric sanguin este crescut și excreția sa bazală este redusă. Deși rinichiul reprezintă calea principală a eliminării acidului uric, creșterea lui în sânge nu este un indicator fidel al RFG datorită creșterii excreției sale extrarenale în fazele avansate ale IRC (10-30% din uratul total se elimină prin intestin unde este degradat de uricazele bacteriene); hiperuricemia este moderată în fazele avansate ale IRC; necesită tratament cu alopurinol (100 mg/zi cu reducere la 50 mg/zi când RFG scade <10 ml/min) *numai dacă uricemia depășește 10 mg/dl.*

Tratamentul conservator al IRC

Tratamentul conservator al IRC se aplică până în momentul necesității tratamentului dialitic (creatininemie 8-10 mg/dl, RFG 10-50% din normal).

Prima etapă în abordarea unui pacient cu IRC care se prezintă la medic este **identificarea și tratarea cauzelor reversibile care pot agrava IRC**. Afecțiunile care produc cel mai frecvent în practica curentă acutizări ale IRC sunt deshidratarea, infecțiile tractului urinar sau infecții extrarenale, obstrucția tractului urinar, HTA, insuficiența cardiacă, medicamentele nefrotoxice.

• *Deshidratarea* este frecvent, cauză de acutizare prerenală a insuficienței renale. Rareori, este secundară unui aport redus de lichide. Mai frecvent se datorează pierderilor gastrointestinale (vărsături, diaree), cutanate (febră) sau renale. Afecțiunile ce stau la originea pierderilor trebuie identificate prin anamneză, examen clinic și paraclinic. Vărsăturile pot apărea în cadrul unei intoxicații digitalice, a unei afecțiuni digestive sau în alcoolismul cronic. Pierderile hidroelectrolitice renale pot surveni după abuz de diuretice, în cadrul alcalozei metabolice acute după vărsături abundente, la pacienții cu hiperglicemie necontrolată sau cetoacidoză diabetică, după administrarea de agenți osmotici neresorbabili (de exemplu, manitol) etc. Unele afecțiuni renale tubulointerstițiale (nefropatiile cu pierdere de sare) – nefropatia analgetică, boala polichistică renală, acidoza tubulară renală etc. – predispun la pierderi renale de apă și electroliți.

Diagnosticul depleției de volum în IRC se face pe criterii clinice: scăderea turgor-ului cutanat, uscăciunea globilor oculari, absența transpirației axilare, uscăciunea mucoaselor, dereglare circulatorie ortostatică (modificarea TA și alurii ventriculare cu > 15% la trecerea din clino- în ortostatism). Uneori, se impune montarea unui cateter venos central și măsurarea presiunii venoase centrale; scăderea sub <5 mmHg indică depleția de volum. Datele de laborator pot arăta creșterea recentă a hematocritului și a concentrației proteinelor totale, creștere disproporționată a ureei serice față de creatinina serică (raport >10/1), urină relativ concentrată (osmolaritatea urinară peste 500 mOsm/kgH_2O, dacă RFG nu este foarte mică).

Tratamentul constă în aport adecvat de lichide și electroliți, la nevoie în perfuzii intravenoase, până se restabilește diureza (> 40 ml/oră) sau până la un total de 3000 ml. Ulterior, pacientul trebuie reevaluat clinic și paraclinic pentru a preveni supraîncărcarea cu lichide. La un aport de peste 3.000 ml/24 ore, datorită capacității renale scăzute de a excreta apa liberă și electroliții, mai ales la pacienții tratați cu diuretice sau dietă hiposodată, există riscul intoxicației cu apă.

• *Infecțiile tractului urinar (ITU)*. De obicei, ITU necomplicate nu reprezintă o cauză frecventă a progresiei IRC. ITU pot agrava IRC și necesită tratament cînd se asociază cu anomalii urologice, calculi, obstrucție postrenală sau vezică neurologică. Pentru diagnostic sunt necesare: examen clinic, radiografie renală simplă, ecografie abdominală, uneori tomografie computerizată. De obicei, nu se efectuează urografie intravenoasă pentru că agravează funcția renală; datorită capacității scăzute de concentrare urinară în IRC, nu se poate obține o imagine interpretabilă (rinichiul nu concentrează nici substanța de contrast).

La pacienții cu IRC secundară unei pielonefrite, există frecvent bacteriemie, microabcese intrarenale sau necroză papilară; tratamentul constă în corecție chirurgicală (dacă este posibilă) și antibioterapie conform antibiogramei (germenii sunt adesea multirezistenți). Dozele de antibiotic trebuie adaptate gradului de alterare a RFG (tabelul XVIII); este necesară monitorizarea creatininei serice pe parcursul tratamentului. Profilaxia cu antibiotice trebuie aplicată numai cazurilor cu indicație clară; în caz contrar, pot surveni selecția de germeni multirezistenți la antibiotice și efectele toxice ale antibioticelor. Reaminim faptul că bolnavii cu nefropatii tubulointerstițiale cronice, ca și cei cu boală polichistică renală au capacitate redusă de a concentra urina, deci de a obține doze bactericide ale antibioticelor; în același sens trebuie menționat că recomandarea unei ingestii hidrice crescute (>2.000ml/zi) la bolnavi aflați sub antibioterapie pentru ITU scade concentrația urinară a antibioticelor.

• *Infecții extrarenale*. Pacienții cu IRC sunt predispuși la infecții sistemice, în special pneumonii; clinica este adesea atipică, febra lipsește frecvent. Infecțiile agravează deteriorarea IRC prin depleție de volum sau prin șoc toxicoseptic. Terapia antibiotică trebuie adaptată gradului de reducere a funcției renale (tabelul XVIII).

• *Obstrucția de tract urinar* poate complica evoluția unei IRC, dar nu este întotdeauna legată de boala renală primară. La vârstnici poate apărea obstrucție de tract urinar, secundar hiperplaziei de prostată sau unor stricturi uretrale, sechele ale unei uretrite prost tratate. Pacienții ce efectuează tratament cronic cu antidepresive triciclice pot instala retenție vezicală. Diabeticii sau pacienții cu nefropatie analgetică au risc crescut de necroză papilară. Se poate produce obstrucție prin precipitarea intratubulară a proteinei Bence-Jones la pacienții cu mielom multiplu sau a cristalelor de acid uric la un neoplazic. Litiaza ureterală poate fi cauză relativ frecventă de acutizare postrenală corectabilă a unei IRC.

Tabloul clinic este de obicei atipic. Diagnosticul obstrucției se stabilește prin examene paraclinice. Ecografie renovezicală este investigația cea mai utilă, dar trebuie repetată după 24-48 de ore, întrucât distensia căilor urinare poate fi absentă în primele ore ale obstrucției. Radiografia renală simplă poate pune în evidență calculi, papile calcificate etc.

• *HTA necontrolabilă (inclusiv HTA malignă)*

Prevalența HTA crește pe măsura degradării funcției renale. Practic, 90% dintre uremici au HTA (lipsește la pacienții cu boli renale ce pierd sodiu). Din aceștia, un număr mare de pacienți au HTA cu evoluție malignă; incidența HTA maligne este mai mare la cei cu boli parenchimatoase renale decât la cei cu HTA esențială.

Prin tratarea HTA este posibil ca autoreglarea renală să fie afectată și azotemia să crească; terapia antihipertensivă trebuie totuși efectuată deoarece, în perioada de dializă și transplant, efectele pe termen lung ale HTA necontrolate sunt mult mai severe decât ale uremiei. Dacă HTA este refractară la tratament, trebuie luat în considerare diagnosticul de obstrucție uni-/bilaterală de arteră renală, în special la vârstnicii cu diabet zaharat; diagnosticul se pune prin auscultație abdominală,

Tabelul XVIII: Timpul de înjumătățire și modificarea dozelor de antibiotice în IRC și la dializați

Antibiotic	$T_{1/2}$ normal/ în IRC (ore)	Ajustarea dozei/ rărirea prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG> 50	RFG 10-50	RFG <10	HD	DP
Amikacină	2,3/17-150	60-90%	30-70%	20-30%	2/3 din doza normală	15-20mg/L/zi
Gentamicină	1,8/20-60	60-90% 8-12h	30-70% la 12 h	20-30%	2/3 din doza normală	3-4mg/L/zi
Streptomicină	2,5/100	24 h	24-72 h	27-96 h	1/2 din doza normală	20-40mg/L/zi
Tobramicină		60-90% 8-12 h	30-70% la 12 h	20-30% la 24-48 h	2/3 din doza normală	3-4mg/L/zi
Imipenem	1,0/4,0	100%	50%	25%	o doză după HD	doza pentru RFG < 10
Cefaclor	1,0/3,0	100%	50-100%	50%	250mg postHD	250mg la 8-12 h
Cefamandol	1,0/6-11	la 6 h	la 6-8 h	la 12 h	0,5-1g postHD	0,5-1g la 12 h
Cefazolin	2/40-70	la 8 h	la 12 h	la 24-48 h	0,5-1g postHD	0,5 la 12 h
Cefiximă	3,1/12	100%	75%	50%	300mg postHD	200mg/zi
Cefotaxim	1,0/15	la 6 h	la 8-12 h	la 24 h	1g postHD	1g/zi
Cefotetan	3,5/13-25	100%	50%	25%	1g postHD	1g/zi
Cefoxitin	1,0/13-23	la 8 h	la 8-12 h	la 24-48 h	1g postHD	1g/zi
Ceftazidim	1,2/13-25	la 8-12 h	la 24-48 h	la 24 h	1g postHD	0,5g/zi
Ceftriaxonă	7-9/12-24	100%	100%	100%	doză după HD	750mg/12 h
Cefuroxim	1,2/17	la 8 h	la 8-12 h	la 12 h	doză postHD	doza pentru RFG<10
Cefalexină	0,7/16	la 8 h	la 12 h	la 12 h	doză postHD	doza pentru RFG<10
Cefalotin	0,51/3-18	la 6 h	la 6-8 h	la 12 h	doză postHD	1g/12 h
Ciprofloxacin	3-6/6-9	100%	50-75%	50%	250mg/12 h	250mg/12 h
Ofloxacin	5-8/28-37	100%	50%	25-50%	100mg/12 h	doza pentru RFG<10
Eritromicină	1,4/5-6	100%	100%	50-70%	nu	nu
Metronidazol	6-14/7-21	100%	100%	50%	doză postHD	doza pentru RFG<10
Sulfametoxazol	10/20-50	la 12 h	la 18 h	la 24 h	1g postHD	1g/zi
Trimetoprim	9-13/20-49	la 12 h	la 18 h	la 24 h	doză postHD	
Vancomicină	6-8/200	500mg la12 h	500mg la 24-48 h	500mg la 48-96 h	doza pentru RFG<10	doza pentru RFG<10
Amoxicilină	2,3/5-20	la 8 h	la 8-12 h	la 24 h	doză postHD	250mg/12 h
Ampicilină	1,5/7-20	la 6 h	la 6-12 h	la 12-24 h	doză postHD	250mg/12 h
Dicloxacilină	0,7/1-2	100%	100%	100%	nu	nu
Meticilină	0,5/1-4	la 4-6 h	la 6-8h	la 8-12 h	nu	nu
Penicilină G	0,5/6-20	100%	75%	20-50%	doză postHD	doza pentru RFG<10
Piperacilină	0,8-2/3-5,1	la 4-6 h	la 6-8 h	la 8 h	doză postHD	doza pentru RFG<10
Doxiciclină	20/18-25	100%	100%	100%	nu	?
Tetraciclină	10/57-108	la 8-12h	la 12-24 h	se evită	nu	nu
Amfotericină B	24/nemo dif.	la 24 h	la 24 h	la 24-36 h	nu	doza pentru RFG<10

Antibiotic	$T_{1/2}$ normal / în IRC (ore)	Ajustarea dozei/ rărirea prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG> 50	RFG 10-50	RFG <10	HD	DP
Fluconazol	22/?	100%	100%	100%	200mg postHD	doza pentru RFG<10
Fluocytosine	6/75-200	la 12 h	la 16 h	la 24 h	doză postHd	0,5-1g/zi
Etambutol	4-7/15	la 24 h	la 24-36 h	la 48 h	doză postHD	doza pentru RFG<10
Izoniazidă	0,7-4/8-17	100%	100%	50%	doză postHD	doza pentru RFG<10
Pirazinamidă	54/?	100%	se evită	se evită	se evită	se evită
Rifampicină	1,5/1,8-11	100%	50-100%	50%	nu	doza pentru RFG<10
Ganciclovir	3,6/30	la 12 h	la 24-48 h	la 48-96 h	doză postHD	doza pentru RFG<10
Aciclovir	2,1-3/8-20	5mg/kg/8 h	5mg/kg/12h	5mg/kg/24h	doză postHD	doza pentru RFG<10

ecografie Doppler, angiografie (substanțele de contrast pot deteriora funcția renală).

• *Insuficiența cardiacă congestivă*. Instalarea insuficienței cardiace produce scăderea RFG prin scăderea debitului cardiac. Prin anamneză și examene clinice și paraclinice trebuie identificate și – dacă este posibil, tratate – cauzele ce pot precipita o insuficiență cardiacă: infarct miocardic (frecvent indolor la diabetici), angină pectorală, HTA, alcoolism, amiloidoză, pericardită etc.

Este important de a diferenția insuficiența cardiacă de o congestie circulatorie extracardiacă. Tratamentul congestiei circulatorii de cauză extracardiacă constă în administrarea de diuretice de ansă și restricție de lichide. Dacă nu este posibilă diferențierea celor două cauze și pacientul rămâne simptomatic după administrarea de diuretice și controlarea TA, se face tratament de probă cu tonicardiace. Atât pentru tratamentul HTA, cât și pentru cel al insuficienței cardiace se preferă IEC care scad postsarcina, dar necesită reducerea dozei în funcție de stadiul IRC. Anemia contribuie rar la insuficiența cardiacă dacă hemoglobina este peste 7 g/dl, cu excepția vârstnicilor sau a pacienților cu boală coronariană ischemică.

• *Nefrotoxicitatea medicamentoasă* este cauză frecventă de agravare a IRC. Diureticele administrate în exces pot produce hipovolemie. Inhibitorii ciclooxigenazei (indometacin, aspirină) scad RFG, în special la pacienții cu glomerulopatii cronice, cu lupus eritematos sistemic sau cu insuficiență hepatică. Aminoglicozidele, amfotericina B pot produce alterarea reversibilă sau ireversibilă a funcției renale, chiar în doze uzuale: Diureticele, alopurinolul pot produce nefrită interstițială. Intoxicația digitalică, prin vărsături sau aritmii, poate produce deteriorarea IRC.

• *Nefrotoxicitatea substanțelor de contrast*. Administrarea de substanțe de contrast în IRC, în special la diabetici sau la cei cu rinichi mielomatos, poate fi însoțită de obstrucție intratubulară cu insuficiență renală acută, frecvent ireversibilă. Dacă investigația este absolut necesară (urografie intravenoasă, colecistografie, angiografie, tomografie computerizată etc.), se impune hidratare parenterală înaintea administrării substanței de contrast (deși acest lucru scade calitatea imaginilor) și este necesară monitorizarea funcției renale. Insuficiența renală provocată de substanțele de contrast este adesea cu diureză păstrată; de aceea, nu este suficientă monitorizarea diurezei, ci este necesară și urmărirea retenției azotate.

• *Tromboza de venă renală* este o complicație specifică pacienților cu sindrom nefrotic și poate produce scăderea brutală a RFG. Simptomele tipice lipsesc frecvent și diagnosticul este sugerat de o asimetrie renală, brusc instalată. Diagnostic de certitudine se obține prin cavografia renală sau flebografia renală. Tratamentul se efectuează cu trombolitice sau anticoagulante.

• *Hipercalcemia* poate induce scădere brutală a RFG prin hipovolemia secundară vărsăturilor și poliuriei. Poate apărea în intoxicația cu vitamina D, după administrarea excesivă de preparate orale cu calciu sau în cadrul unor tumori (mielom, sindrom paraneoplazic). Nefrocalcinoza poate produce deteriorare ireversibilă a funcției renale. În afară de tratamentul specific al cauzei, terapia trebuie să asigure o natriureză intensă prin administrarea de cantități crescute de lichide (5-10 l/zi, în funcție de severitatea hipercalcemiei, cu monitorizarea presiunii venoase centrale) asociată cu furosemid în doze mari.

Măsuri specifice de tratament conservator în uremie

Tratamentul conservator propriu-zis al IRC este un tratament simptomatic; el vizează, pe lângă măsuri igienodietetice specifice, corectarea diverselor complicaţii din componenţa sindromului uremic.

• *Aportul de lichide*

La o dietă normală, un pacient cu IRC trebuie să excrete aproximativ 600 mOsm/zi. Datorită capacităţii reduse de concentrare urinară (maximum 300-500 mOsm/kg H_2O) este necesară o diureză de aproximativ 2 l/zi pentru a elimina deşeurile metabolice. Ca urmare, aportul de lichide trebuie să fie în jur de 2-3 litri/zi. Acest aport este necesar pentru menţinerea balanţei externe a lichidelor cu prevenirea deshidratării (ceea ce ar creşte azotemia) şi a hiperhidratării (în special a intoxicaţiei cu apă şi hiponatremiei, datorită scăderii capacităţii renale de a excreta apă liberă şi electroliţi). Riscul hiperhidratării apare în special în stadiile avansate ale IRC, datorită alterării severe a capacităţii de excreţie a apei; la aceşti pacienţi, monitorizarea diurezei este obligatorie şi aportul zilnic de lichide trebuie să fie egal cu diureza, plus maximum 500ml (piederile insensibile). Dacă există pierderi adiţionale de lichide (transpiraţii, diaree, febră, vărsături), aportul hidric trebuie crescut.

• *Aportul de sodiu*

Restricţia de sodiu – ca regulă generală la uremici – este o greşeală. Aportul de sare trebuie să fie normal la pacienţii cu IRC, cu excepţia situaţiilor în care există HTA, insuficienţă cardiacă sau edeme. La pacienţii cu nefropatii interstiţiale cu pierdere de sare, poate fi necesar chiar un regim hipersodat. Un regim normo- sau hipersodat (cu eventuală suplimentare parenterală de NaCl) va creşte diureza şi va reduce valorile retenţiei azotate.

Opusul acestei situaţii este recomandarea de rutină a sodiului la toţi bolnavii renali pentru a creşte osmolaritatea plasmei şi volemia, ceea ce ar creşte diureza. Bolnavii aflaţi într-un episod oliguric, secundar acutizării afecţiunii cauzale (mai ales glomerulopatii) vor instala rapid insuficienţă ventriculară stângă acută deseori fatală în absenţa mijloacelor de epurare extrarenală pentru că eficienţa terapiei conservatoare este minimă; răspunsul hemodinamic la diuretice este neglijabil, flebotomia total contraindicată pentru că accentuează anemia, tonicardiacul are eficienţă redusă şi risc crescut de toxicitate.

Restricţia de sodiu trebuie aplicată numai la cei cu HTA sau semne de insuficienţă cardiacă. De obicei, se indică o restricţie moderată de sare (2-3g/zi) şi se asociază diuretice de ansă. Stabilirea aportului de sare trebuie făcută în spital, prin observaţia stării clinice a pacientului. Datorită tendinţei multor uremici de a pierde sodiu, este înţelept de a lăsa un anumit grad de edeme periferice reziduale pentru siguranţă (prevenirea hipovolemiei sau a hiponatremiei de diluţie).

• *Dieta hipoproteică*

Deşi produşii finali ai metabolismului proteic nu reprezintă „toxine uremice" per se şi uremia este o stare hipercatabolică, dieta hipoproteică s-a dovedit a reduce simptomele uremiei. Abuzul de proteine în dietă produce hiperperfuzie glomerulară, care contribuie la autoperpetuarea leziunilor bolii renale primitive şi deteriorarea funcţiei renale.

• *Hiperkalemia.* Hiperkalemia apare rar la pacienţi cu RFG peste 5-10ml/min, balanţa potasiului fiind menţinută în limite normale prin creşterea secreţiei tubulare distale (proces mediat de aldosteron) şi a eliminării prin fecale. Hiperkalemia poate fi prezentă încă din stadiile precoce ale IRC la pacienţi cu nefropatii în care sunt alterate mecanismele de secreţie tubulară ale potasiului; este cazul, în special, al diabetului zaharat care instalează hipoaldosteronism hiporeninemic sau al unor nefropatii interstiţiale (uropatii obstructive, drepanocitoză) în care apare rezistenţă tubulară la acţiunea aldosteronului. Inhibiţia competitivă a receptorilor aldosteronici prin spironolactonă sau inhibarea secreţiei distale a potasiului prin amilorid sau triamteren pot induce, de asemenea, hiperkalemie înaintea stadiului uremic.

O altă cauză a hiperkalemiei poate fi aportul excesiv în dietă de alimente bogate în potasiu, de sare medicinală, tonice şi roborante cu potasiu. Pacienţii cu acidoză metabolică severă au risc crescut de hiperkalemie; acidoza metabolică favorizează migrarea potasiului din sectorul intracelular în cel extracelular şi fiecare scădere a ph-ului sanguin cu 0,1 unităţi creşte potasiul seric cu 0,6 mEq/L. Hiperkalemia este de suspectat la bolnavii oligurici (rareori la poliurici), la uremicii ce adaugă tabloului de IRC elemente de rabdomioliză netraumatică, hemoliză acută, la pacienţii cu IRC după intervenţii chirurgicale sau după transfuzii repetate cu sânge vechi. Hiperkalemia este una din puţinele tulburări paraclinice din IRC cu risc vital imediat. Primele simptome de hiperkalemie apar pe ECG: unde T înalte şi simetrice; la valori peste 7mEq/L apare alungirea intervalului QT, risc de aritmii ventriculare maligne

și stop cardiac. Clinic, simptomele constau în slăbiciune musculară, parestezii, letargie.

Potasiul seric peste 7mEq/L reprezintă indicație urgentă de inițiere a hemodializei. Până la intrarea în hemodializă (care necesită un minim de timp pentru realizarea abordului vascular în urgență) sau la valori mai mici de 7 mEq/L se indică terapie parenterală. Medicamentele folosite pot reduce rapid hiperkalemia prin antagonizarea efectului potasiului asupra potențialului de membrană, prin introducerea potasiului în spațiul intracelular sau prin stimularea eliminării potasiului din organism:

- preparatele de calciu antagonizează efectul hiperkalemiei asupra potențialului membranar; se administrează intravenos calciu gluconic 10% 10ml în 2-3 minute, doză ce se poate repeta după 5 minute dacă modificările ECG persistă. Efectul gluconatului de calciu începe la câteva minute de la administrare și persistă 30-60 minute. La digitalizați se administrează numai dacă există modificări severe ECG (alungirea QRS, dispariția undei P);
- administrarea de insulină crește activitatea ATP-azei Na-K din mușchii scheletici și din hepatocite și favorizează trecerea potasiului în celule. Se administrează împreună cu glucoză pentru a preveni hipoglicemia: 50ml glucoză 50% + 10 unități insulină – preferabil pe cateter venos central. Se obține o scădere a potasiului seric de 0,5-1,5mEq/L. Efectul se instalează în 15 minute și durează câteva ore;
- bicarbonatul de sodiu în perfuzie induce scăderea kalemiei prin introducerea potasiului în celule; efectul este mai marcat la pacienții cu acidoză metabolică. Acțiunea începe la 30-60 minute și durează câteva ore;
- agoniștii β_2-adrenergici scad potasiul prin stimularea captării sale intracelulare. Se pot administra intravenos (efect la 30 minute) sau în inhalații (efect la 90 minute). Salbutamolul se poate administra intravenos timp de 5 minute, în doză de 0,5mg dizolvat în 100ml glucoză izotonă.

Pe termen lung, hiperkalemia este prevenită sau tratată prin dietă restrictivă în potasiu sau prin administrarea de rășini schimbătoare de ioni (10-20g de 3 ori/zi polistiren sulfonat de sodiu + sorbitol în aceleași cantități administrate per os sau în clisme).

• *Hipokalemia* apare mai rar în IRC: la unii pacienți cu nefropatii interstițiale „cu pierdere de potasiu", cu sindrom Fanconi sau acidoză tubulară renală. Poate fi secundară abuzului de diuretice de ansă, la pacienți cu dietă săracă în potasiu. Aspirația prelungită nazogastrică, vărsăturile abundente se pot, de asemenea, însoți de hipokalemie.

Acidoza metabolică (AM) din IRC este bine tolerată până când bicarbonatul plasmatic scade sub 15-17 mmol/L. Acidoza severă produce depresia contractilității cardiace, putând induce edem pulmonar acut la pacienții cu funcție cardiacă compromisă, mai ales la vârstnici. Tratamentul acidozei metabolice se începe când bicarbonatul seric scade sub 20mmol/L cu bicarbonat de sodiu per os în doze suficiente pentru a crește bicarbonatul plasmatic, până când bolnavul devine asimptomatic (1-2g de 3ori/zi); datorită pierderilor renale de bicarbonați sunt necesare, de obicei, doze crescute. În urgențe se administrează bicarbonat de sodiu soluție 8,4% în perfuzie. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea serică a echilibrului acidobazic și a calcemiei (corectarea rapidă a acidozei metabolice poate provoca tetanie prin scăderea nivelului sanguin al calciului ionizat), iar pe termen lung a semnelor clinice de supraîncărcare volemică (HTA, anemie prin hemodiluție, edeme). Riscul de retenție de sodiu este mai mic decât cu NaCl. Dacă apar semne de retenție sodată, se indică dietă hiposodată și diuretice de ansă. Soluția molară de $NaHCO_3$ 8,4% aduce 0,5 mEq sodiu/1ml; riscul IVS este mai mare la copii și la uremicii cu tare cardiovasculare concomitente sau secundare uremiei. Diferitele formule de calcul a cantității de bicarbonat necesare unui bolnav acidotic au caracter cvasianecdotic; acidoza este permanentă și terapia nu va trata decât simptomul (respirația Küssmaul), nu cauza. O alternativă de tratament – la bolnavii cu acidoză medie – este administrarea de carbonat de calciu per os 0,5-2 g de 3 ori/zi care are avantajul corecției simultane a hipocalcemiei și hipofosfatemiei.

• *HTA* grăbește deteriorarea funcției renale, necesitând tratament; la diabetici, riscul hemoragiei retiniene se corelează cu nivelul TA sistolice (TAS), chiar când aceasta este cuprinsă în limitele normalului. Clasic se considera că TAS trebuie menținută la valori între 150-170 mmHg; valorile peste 170 mmHg ar agrava leziunile de nefroscleroză, iar cele sub 150 mmHg ar scădea RFG. În prezent, se consideră că valorile TAS trebuie aduse, treptat, la valorile unui subiect normal.

Scăderea TAS de la 140 mmHg la 120 mmHg prin tratament cu IEC la diabetici cu microproteinurie a dus la scăderea proteinuriei și a evoluției bolii; aceasta indică că limita superioară a unei TA

normale (140 mmHg) poate fi dăunătoare pe microcirculaţia glomerulară lezată anterior.

• *Osteodistrofia renală*. Vezi capitolul „Osteodistrofia renală".

• *Anemia*. Este prezentată în capitolul „Anemia din IRC".

Hiperlipemia. Primele măsuri de tratament sunt dietetice: reducerea lipidelor la 30% din aportul caloric din care 2/3 să fie acizi graşi polinesaturaţi. Dacă după 3 luni de dietă hipolipidică se menţin valori ale trigliceridelor şi/sau colesterolului se indică tratament medicamentos. Dintre hipolipemiante se preferă gemfibrozilul (1.200mg de 2 ori/zi) şi inhibitorii de HMG-CoA reductază (de exemplu, lovastatin 20-80mg/zi) care scad atât colesterolul, cât şi trigliceridele serice, cresc HDL, nu se acumulează în IRC şi sunt însoţite de efecte adverse reduse. Clofibratul este de evitat în IRC, deoarece se acumulează sub forma metabolitului său acidul clofibrinic care induce efecte toxice (hepatice, musculare). Colestiramina şi colestipolul reduc modest colesterolul, cresc sinteza trigliceridelor, sunt însoţite frecvent de reacţii adverse gastrointestinale şi sunt, de asemenea, de evitat.

• *Hiperuricemia şi guta*. Hiperuricemia nu necesită tratament la acid uric sanguin < 10 mg/dl. Peste aceste valori este necesar tratament cu alopurinol 100-300 mg/zi. Dacă un pacient dezvoltă gută în evoluţia unei IRC, trebuie suspectată intoxicaţia cu plumb sau o cauză familială de gută + nefropatie interstiţială cum ar fi nefropatia gutoasă juvenilă sau deficienţa de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază. Tratamentul atacului acut de gută trebuie efectuat cu prudenţă, întrucât AINS pot produce o scădere brutală a RFG, iar colchicina induce frecvent diaree; adesea se impun cure scurte de corticoizi. În guta cronică se recomandă alopurinol în doze adecvate funcţiei renale.

Alte măsuri

• *Principii de administrare a medicamentelor în IRC*

Farmacocinetica medicamentelor este alterată în IRC, datorită scăderii eliminării renale, scăderii legării de proteine, tulburării metabolismului şi farmacodinamicii lor. Pentru orice medicament trebuie cunoscut comportamentul în IRC şi surprinse eventualele efecte secundare:

– nitrofurantoinul poate da neuropatie periferică;
– diureticele care economisesc potasiul produc hiperkalemie (nu se dau la RFG < 30 ml/min);
– aminoglicozidele pot produce deteriorarea funcţiei renale, pierderea auzului, tulburări vestibulare (de exemplu, asocierea furosemid + gentamicină poate duce la surditate definitivă);
– insulina poate da hipoglicemie severă;
– cimetidina - tulburări psihice;
– digoxinul prezintă risc crescut de intoxicaţie digitalică;
– penicilina şi derivaţii ei pot da alterări ale funcţiei plachetare, hipernatremie (hiperkalemie).

• *Prezervarea venelor antebraţului* este necesară în vederea hemodializei; pentru perfuzii sau transfuzii se vor folosi venele de pe faţa dorsală a mâinilor sau accese venoase centrale. Fistula Cimino-Brescia trebuie efectuată profilactic la creatinină 6-9 mg/dl, în funcţie de rata de progresie a bolii de bază (important pentru vârstnici sau diabetici, care necesită timp mai lung pentru maturarea fistulei). Dacă se optează pentru dializă peritoneală, cateterul necesită aproximativ 10 zile de la implantare pentru cicatrizarea plăgii până poate fi utilizat.

• *Pregătirea pentru dializă sau transplant* impune informarea pacientului şi a familiei asupra gravităţii bolii, posibilităţilor de tratament, posibilelor complicaţii ce pot surveni. Decizia privind alegerea hemodializei sau dializei peritoneale – dacă ambele sunt disponibile – aparţine pacientului, dacă nefrologul curant nu evidenţiază contraindicaţii absolute pentru una dintre metode. De asemenea, trebuie explicat pacientului că transplantul renal este o metodă de tratament ce necesită anumite pregătiri: efectuarea probelor de compatibilitate, înscrierea pe lista de aşteptare a unui donator etc.

• *Când trebuie oprit tratamentul conservator*. Hemodializa temporară este necesară la cei cu IRC preterminală în situaţia unei acutizări extrarenale sau renale care nu poate fi tratată prin metode conservatoare (pacienţi cu hipercatabolism prin infecţii intercurente şi/sau intervenţii chirurgicale sau cu hiperhidratare şi HTA necontrolabilă). Efectuarea dializei permite tratament adecvat şi agresiv al cauzei ce a produs acutizarea. După recuperarea parţială a funcţiei renale, se poate renunţa la dializă. Uneori, deteriorarea funcţiei renale este ireversibilă şi pacienţii rămân în program de dializă cronică. O indicaţie particulară de dializă temporară o au gravidele cu IRC care sunt dializate – pe tot parcursul sarcinii – zilnic sau la 2 zile.

Dializa permanentă sau transplantul sunt indicate când simptomele uremice nu mai pot fi

controlate prin terapie conservatoare (de obicei, creatinină 10mg/dl, adică o RFG 5-10ml/min). Dacă există insuficiență cardiacă, HTA, neuropatie periferică severă, pericardită uremică etc., dializa trebuie inițiată mai devreme.

19. NUTRIȚIA UREMICILOR

Cauzele malnutriției uremice

Malnutriția proteincalorică este frecventă la pacienții cu IRC, mai ales în stadiile avansate. În producerea sa se asociază, de obicei, cauze multiple. La majoritatea pacienților se înregistrează *un aport dietetic insuficient*, secundar anorexiei din cadrul intoxicației uremice sau datorată medicației administrate, depresiei sau bolilor intercurente. Alteori, aportul deficitar dietar este secundar prescrierii unor diete cu conținut prea mic de proteine, fără suplimente de cetoacizi sau aminoacizi esențiali sau prescrierii unor diete dificil de procurat sau de preparat. La unii uremici se remarcă pervertirea gustului (pica este prezentă la peste 20% dintre bolnavi).

Aprecierea stării de nutriție a unui pacient cu insuficiență renală se poate realiza cu ajutorul a variate măsurători și are scopul de a stabili dieta calorică și proteică atât în faza predialitică, cât și după intrarea în program de dializă.

• Efectuarea *balanței nitrogenului* poate fi utilă în stabilirea aportul proteic; se pot măsura ureea urinară, raportul uree plasmatică/creatinină plasmatică, producția netă de uree. Aceste teste nu sunt însă markeri fideli ai stării de nutriție a pacienților, ele nefiind influențate de aportul dietetic anterior și de starea de nutriție a pacienților; pacienții malnutriți pot atinge echilibrul azotat cu un aport proteic mai mic decât cel stabilit conform acestor măsurători.

• *Măsurători antropometrice* apreciază greutatea corporală relativă (greutatea pacientului comparată cu greutatea standard pentru vârsta, sexul, înălțimea pacientului), grosimea pliului cutanat, circumferința brațului etc. Determinarea greutății corporale nu dă o imagine fidelă a proporției de componente (grăsime, mușchi, apă). *Dozările biochimice* sunt mai frecvent folosite în practica curentă. Valori subnormale ale proteinelor serice, albuminei, prealbuminei, transferinei serice sunt markeri de malnutriție, dar sunt metode infidele.

Dieta hipoproteică

Simptomele uremice nu apar până la o uree sanguină de 90 mg/dl și teoretic, pentru a evita apariția acestor simptome, restricția proteică nu ar fi necesară la o RFG > 25 ml/min. S-a dovedit însă că aplicarea restricției de proteine încă din fazele precoce ale IRC (creatinina serică <3 mg/dl) încetinește ritmul progresiei IRC. Este important însă, ca în stadiul uremic să nu se încerce amânarea momentului inițierii dializei printr-o dietă hipoproteică severă, întrucât există riscul malnutriției.

În stadiile precoce ale IRC (clearance de creatinină 60-30ml/min), rația proteică recomandată este de 0,6g/kg/zi. Pentru a evita o balanță azotată negativă este necesar ca minim 50-60% din aportul zilnic de proteine să fie reprezentat de proteine cu înaltă valoare biologică (proteine animale cu conținut crescut în aminoacizi esențiali). În stadiile avansate ale IRC, restricția proteică este mai severă, calculându-se în funcție de valoarea ureei urinare (uree urinară g/zi x 3 + 15g). La pacienții la care este necesară o restricție severă proteică (0,2g proteine/kg/zi), dieta poate fi suplimentată cu preparate orale de aminoacizi esențiali sau ketoanalogi ai aminoacizilor esențiali (15-20g/zi) pentru a evita balanța azotată negativă. Preparatele de aminoacizi sunt însoțite de incidență mai mică a simptomelor uremice; au însă dezavantajul costului foarte ridicat.

Necesarul energetic în IRC

Necesarul energetic al uremicului, dializat sau nu, nu diferă de cel al persoanelor sănătoase: 35 kcal/kg/zi. Dieta trebuie să conțină suficiente cantități de hidrocarbonate și lipide, pentru a preveni utilizarea aminoacizilor în gluconeogeneză. Aportul energetic trebuie crescut în anumite perioade (boli intercurente).

Necesarul de lipide în IRC

Aportul de grăsimi trebuie să nu depășească 30% din rația calorică a individului cu IRC, cu un raport acizi grași nesaturați/acizi grași saturați crescut. Se recomandă uleiul de floarea soarelui, care conține cantități crescute de acizi grași omega-6 și acid linoleic. Uleiul de pește are efect benefic pe dislipidemia uremicilor, conținând cantități crescute de acizi grași omega-3 cu lanțuri lungi, înalt polinesaturați. Suplimentarea cu carnitină poate reduce hiperlipemia; acest aminoacid este necesar transportului acizilor grași prin membranele mitocondriale și este deficitar la hemodializați.

Necesarul vitaminic în IRC

Uremicii au un aport insuficient de vitamine datorită anorexiei și dietei hipoproteice și restrictive în fosfați (alimentele bogate în fosfați conțin și vitamine). Pacienții cu dietă restrictivă în potasiu au deficiențe de vitamine hidrosolubile, deoarece acestea se găsesc în cantitate mare în alimentele ce conțin potasiu. De obicei, se practică suplimentarea dietei cu vitamina B_6 (5-10mg/zi) și acid folic 5mg/zi. Vitamina C este deficitară, datorită restricțiilor de fructe și vegetale bogate și în potasiu; aportul zilnic nu trebuie să depășească însă 100mg/zi, pentru că, în exces, vitamina C poate agrava hiperoxalemia secundară uremiei. Celelalte vitamine hidrosolubile nu necesită a fi suplimentate atât timp, cât aportul nutrițional este adecvat. Cu excepția vitaminei D, nu sunt necesare suplimente de vitamine liposolubile.

20. EVOLUȚIE. PROGNOSTIC. COMPLICAȚII ALE IRC

În absența mijloacelor de epurare extrarenală sau/și a transplantului renal, evoluția naturală a IRC se face spre exitus.

Factorii de agravare a IRC

Prezența *complicațiilor cardiace* (HTA, insuficiență cardiacă, boală coronariană ischemică) întunecă prognosticul IRC și slăbește speranța de viață a pacienților cu IRC. Complicațiile cardiovasculare ocupă primul loc între cauzele de deces uremicilor cronici. Un pacient cu IRC având și complicații cardiace va evolua mai sever și după instituirea dializei.

Bolnavii cu IRC sunt mult mai susceptibili de a face *infecții virale sau bacteriene* datorită tulburărilor imunității celulare și umorale din IRC, tulburări agravate, de multe ori, după începerea dializei. Tuberculoza pulmonară este de 10 ori mai frecventă la dializați și în uremie decât în populația generală. Abuzul de transfuzii face ca markerii virali de hepatită să fie frecvenți în IRC.

Tulburările electrolitice pot fi factori de agravare brutală a unei IRC preexistente. Hiponatremia și hipovolemia pot apărea secundar tratamentului diuretic brutal, dietei hiposodate într-o nefropatie cu pierdere de sare, accentuând o IRC preexistentă prin azotemia prerenală secundară.

O serie de *accidente* pot agrava evoluția IRC: efectele secundare nocive ale unei medicații nefrotoxice fără adaptarea posologiei și a ritmului de administrare, necroza papilară la un diabetic sau în nefropatia analgezică, intervenții chirurgicale, hemoragii digestive etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ et al: Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. Circulation; 101-372 2000.

2 Albitar S., B. Bourgeon, R. Genin, M. Fen-Chong, M.O. Serveaux, H. Atchia, D. Schon – Bilateral retrobulbar optic neuritis with hepatitis B vaccination, Nephrol Dial Transplant, 12, 2169-2170, 1997.

3. Andreucci VE, Fine LG. International Yearbook of Nephrology. 1992.

4. Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. Kidney Int. 39, 1991.

5. Balaskas EV, Oreopoulus DG. Uremic pruritus. Nephrol Dial Transplant 21, 1992.

6. Basile C., G Addabbo, A Montanaro – Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis: role of hipotension and anemia, Jnephrol, 14, 420-423, 2001.

7. Bennett JV, Brachman PS. Hospital Infections, ed 2. 1992.

8. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, Morrison G, Singer I, Barter DC. Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for adults, 1990.

9. Brady HR, Wilcox CS: Therapy in Nephrology and Hypertension, WB Saunders, 2003

10. Brater DC. Drug Use in Clinical Medicine. ed 6, 1993.

11. Brenner & Rector' The Kidney, the seventh edition, WB Saunders, 2004.

12. Buono L. M., R Foroozan, P. J. Savino, H. V. Danesh-Meyer, D. Stănescu – Posterior ischemic optic neuropathy after hemodialysis, American Journal of Ophthalmology, 1216-1217, 2003.

13. Ciocâlteu Al. Insuficiența renală cronică. editura ICTCM, 1994.

14. Ciocâlteu Al, Costică Ioan I, Matei I. Actualități în osteodistrofia renală. Infomedica nr 1 (22), 1996.

15. Ciocâlteu A, Mănescu M. Tratamentul hipertensiunii arteriale în insuficiența renală cronică. Infomedica 3 (15), 1995.

16. Ciocâlteu Al, Mănescu M, Rădulescu D. Eritropoietina – terapia ideală a anemiei din insuficiența renală cronică. Infomedica 6 (18), 1995.

17. Ciocâlteu A, Nefrologie, ediția a doua, Infomedica, 2001.

18. Ciocâlteu Al, Rădulescu D, Andronescu D, Mănescu M, David C, Ciortea D, Teodorescu Gh. Osteodistrofia renală. Revista de ortopedie și traumatologie nr 1-2, 1995.

19. Couser WG, Johnson RJ. Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 23, 1994.

20. Danielson B. R-HU EPO hyporesponsiveness, Neprol Dial Transpl 10 (suppl 2), 1995.

21. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, 1998.

22. Diaz-Couchoud P., Bordas F. D., Garcia J.R.F., Camps E.M., Careller A. – Corneal disease in patients with chronic

renal failure undergoing hemodialysis – Cornea, 20(7): 695-702, 2001.

23. Edelman CM. Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992.

24. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Corection of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erithropoietin. N Engl J Med 316, 1987.

25. Greenberg A. Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation. Academic Press, San Diego, 2000.

26. Hearing loss in chronic renal failure-hearing threshold changes following haemodialysis; D Gatland FRCS1 B Tucker MD2 S Chalstrey FRCS1 M Keene FRCS1 L Baker MFCP2, ENT Department and 2Renal Unit, St Bartholomew's Hospital, London; Journal of the Royal Society of Medicine. Volume 84 October, 1991.

27. Haimovici R., D'Amico D., Gragoudas E., Sokol S. – The Expanded Clinical Spectrum of Desferoxamine Retinopathy, American Academy Of Ophthalmology, p164-170, 2002.

28. Ignat F., L Davidescu, E Moţa, L Godeanu - Modificări oculare la bolnavii dializaţi cronic, Oftalmologia nr1, 1999, 23-3021. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM. Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995.

29. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Bok, 1995.

30. Klassen-Brockema N., O.P van Bijstorveld – Red eyes in renal failure, Br. J. Ophthalmol., 76, 268-271, 1992.

31. Leys Anita M., Proesmans Willem, Dvriendt Koenraad – The eye and the kidney, Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Second Edition, Vol 3, Oxford University Press, p2798- 2805, 1998.

32. Malluche HH, Faugere MC. Renal osteodistrophy. N Engl J Med 321, 1989.

33. Massry S, Glassock R. Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.

34. Massy ZA. Hyperhomocyst(e)inaemia in renal failure – what are the implications ?. Nephrol Dial Transplant 11: 2392-2393, 1996.

35. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 2:386, 1996.

36. Mitch WE, Stein JH. Contemporary Issues in Nephrology, Churchill Livingstone Inc, New York, 1992.

37. Mitch WE, Klahr S: Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993.

38. Nappo F, De Rosa N, Marfella R et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. JAMA; 281:2113, 1999.

39. Ossification of eustachian tube cartilage in chronic renal failure, KENJI TAKASAKI, MD, SCOTT W. THOMPSON, MD, and ISAMU SANDO, MD, DMSc, Pittsburgh, Pennsylvania, Otolaryngol Head Neck Surg;122:567-71, 2000.

40. Popa M, S Nicoară – Manifestări oculare la bolnavii dializaţi, Oftalmologia nr1, 65-67, 2000.

41. Ritz E, Koch M. Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 21, 1993.

42. Ritz E, Schwenger V. – Audit of antihipertensive treatment in patients with renal failure. Nephrol DT 13, 1998.

43. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hiperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. Circulation;11: 2392-2393, 1996.

44. Rostand SG, Rutski EA. Pericarditis in end-stage renal disease. Cardiol Clin 8, 1990.

45. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G. The aplastic form of renal osteodystrophy. Nephrology Dialysis Transplantation vol 11, suppl.3, 1996.

46. Schrier RW. – Disease of the kidney and urinary tract, vol II, Lippincott, Williams and Wilkins, seventh edition, 2001.

47. Schrier RW: Manual of Nephrology, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

48. Stamler GS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J clin Invest; 91:308 1993.

49. Tisher C. Craig, Wilcox S. Chirstopher. Nephrology & Hypertension, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

50. The Effect of Peritoneal-Dialysis on the Olfactory Function in Chronic Renal Failure Patients; Jin-Kook Kim, MD (presenter); Chae Hyoung Lim, MD; Dae Bo Shim, MD Seoul South Korea; Seoul South Korea; Seoul South Korea, Otolaryngology– Head and Neck Surgery, Volume 131 Number 2, August, 2004.

51. Tokuyama T., Ikeda T., Sato K., Mimura O., Morita A., Tabata T. – Conjunctival and corneal calcifications and bone metabolism in hemodialysis patients – American Journal of Kidney Diseases, 39:291-296, 2002.

52. Voinea L, M Palamariu – Complicaţiile oculare în hemodializa conică, Oftalmologia, volXLI, nr2, 60-63, 1997.

capitolul 17

HEMODIALIZA

Ciortea Daniela, Capșa Dimitrie, Movilă Flavia, Nistor Diana

A. ASPECTELE TEHNICE ALE HEMODIALIZEI

TABEL I: Metode de epurație extrarenală

1. Epurație extracorporală Hemodializa (HD) Hemofiltrarea (HF) Hemodiafiltrarea *on line* (OLHDF) Hemofiltrarea continuă arterio-venoasă (CAVH) Hemodializa continuă arterio-venoasă (CAVHD) Hemodiafiltrarea continuă arterio-venoasă (CAVHDF) Hemofiltrarea continuă veno-venoasă (CVVH) Hemodializa continuă veno-venoasă (CVVHD) Hemodiafiltrarea continuă veno-venoasă (CVVHDF) Ultrafiltrarea continuă lentă (SCUF)
2. Epurație intracorporală: Dializa peritoneală Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD) Dializa peritoneală intermitentă (IPD) Dializa peritoneală ciclică intermitentă nocturnă (NICPD) Dializa peritoneală ciclică continuă (CCPD) Dializa peritoneală ciclică continuă amplificată (……….)

Dintre mijloacele de epurație extracorporală, hemodializa este cea mai larg utilizată. Dializa peritoneală este prezentată într-un capitol separat.

1. Principiile hemodializei

Hemodializa (HD) este o metodă de epurare extrarenală prin care se îndepărtează toxinele din sângele uremic și se realizează echilibrul acido-bazic și hidroelectrolitic; ea nu poate suplini funcțiile endocrine și metabolice ale rinichiului normal. Hemodializa constă în punerea în contact, în afara organismului, prin intermediul unei membrane semipermeabile – în dializor („rinichiul artificial") – a sângelui uremic cu o soluție apoasă de electroliți asemănătoare plasmei (soluția de dializă = dializatul). Sângele pacientului – extras prin puncționarea unei fistule arteriovenoase sau prin introducerea unui cateter special de hemodializă într-o venă centrală – ajunge printr-un sistem tubular la nivelul dializorului, apoi este reintrodus în circulația pacientului. Tubulatura prin care circulă sângele poartă numele de circuit extracorporeal; porțiunea care pleacă de la pacient la dializor poartă numele de linie arterială, iar cea care se întoarce de la dializor la pacient este numită linie venoasă. Aparatul de dializă (mașina de dializă) - care nu trebuie confundat cu rinichiul artificial (= dializorul) – are rolul de a monitoriza diferiți parametri: compoziția, temperatura, osmolaritatea soluției de dializă, prezența de aer în circuitul extracorporeal, presiunea de ultrafiltrare.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin 2 procese: difuziunea și convecția.

– *Difuziunea* – procesul cel mai important - constă în trecerea solviților din compartimentul cu concentrație mai mare în cel cu concentrație

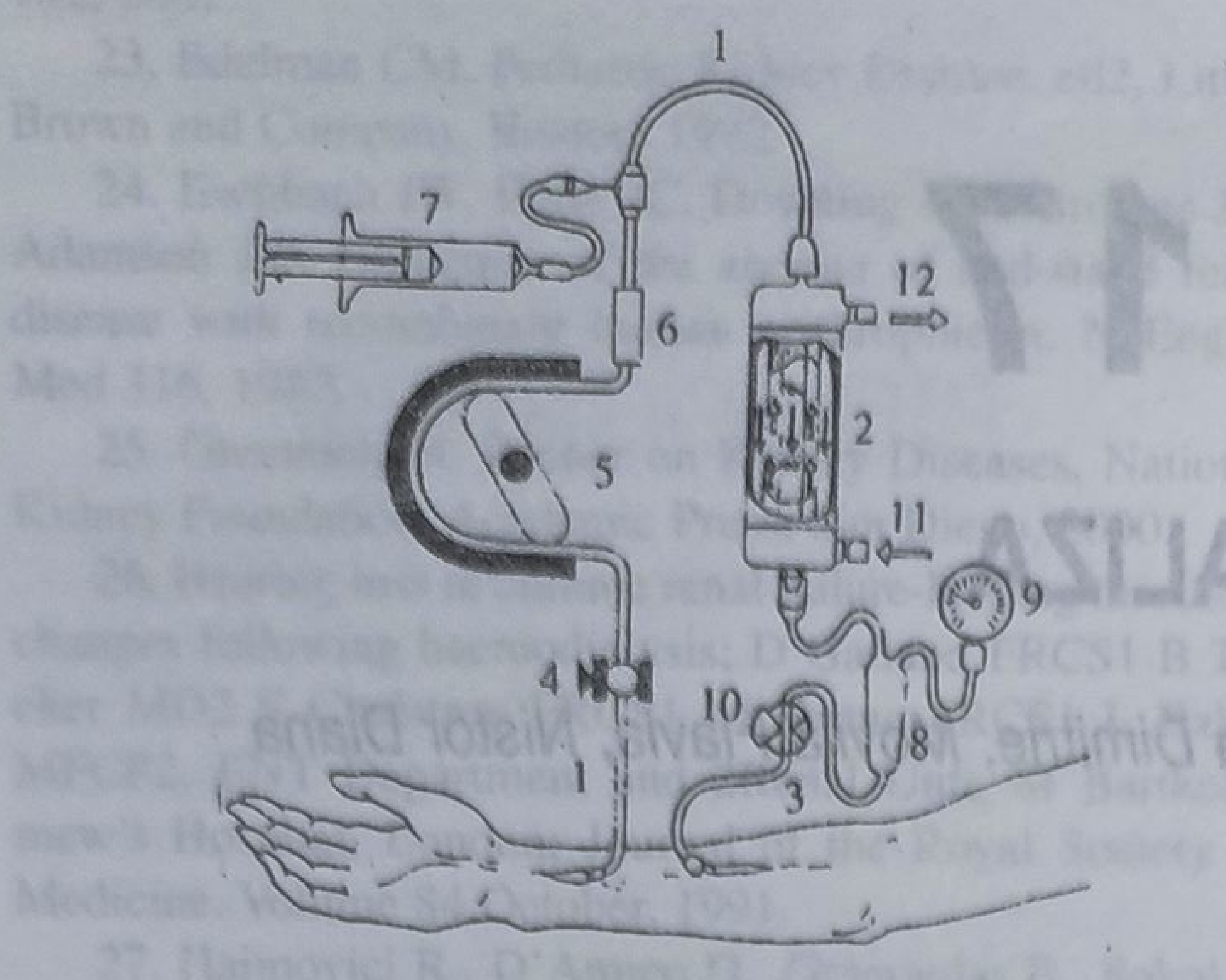


Figura 1: Schema circuitului extracorporal de hemodializă: 1-linia arterială; 2-dializator; 3-linia venoasă; 4-monitor de presiune negativă; 5-pompa de sânge; 6-capcana de bule de aer a liniei venoase; 7-pompa de heparină; 8-capcana de bule de aer a liniei venoase; 9-monitor de presiune sanguină; 10-clampare automată; 11-intrare dializant; 12-ieşire dializant.

mai mică. Rata difuziunii este direct proporţională cu gradientul de concentraţie de-a lungul membranei, suprafaţa membranei şi coeficientul de transfer de masă. La nivelul membranei dializorului solviţii pot trece, în funcţie de direcţia gradientului lor de concentraţie, fie din sângele pacientului către soluţia de dializă (ex. ureea, creatinina), fie invers (ex. bicarbonat).

– *Convecţia* este procesul prin care solviţii traversează membrana dializorului în cadrul procesului de transport al apei (= ultrafiltrare). Rata convecţiei se măsoară prin coeficientul de

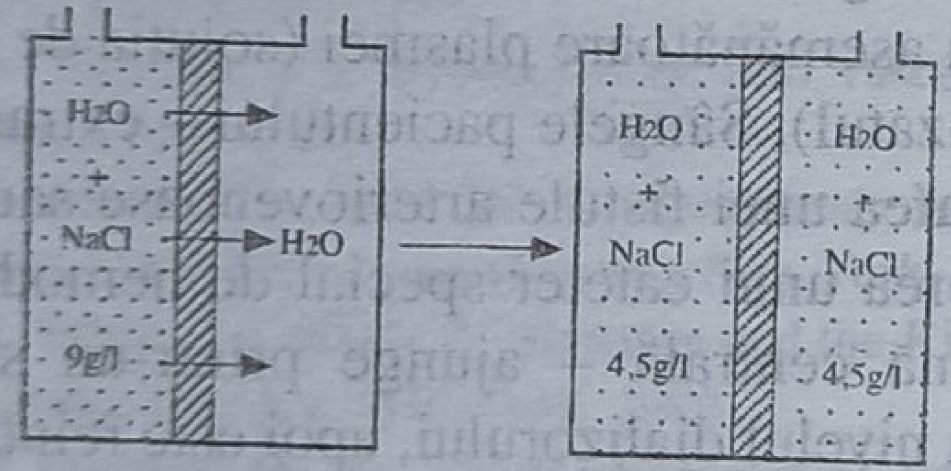


Figura 2: Difuziunea ionilor de sodiu şi clor între două compartimente separate printr-o membrană semipermeabilă, conţinând soluţii apoase de concentraţii diferite.

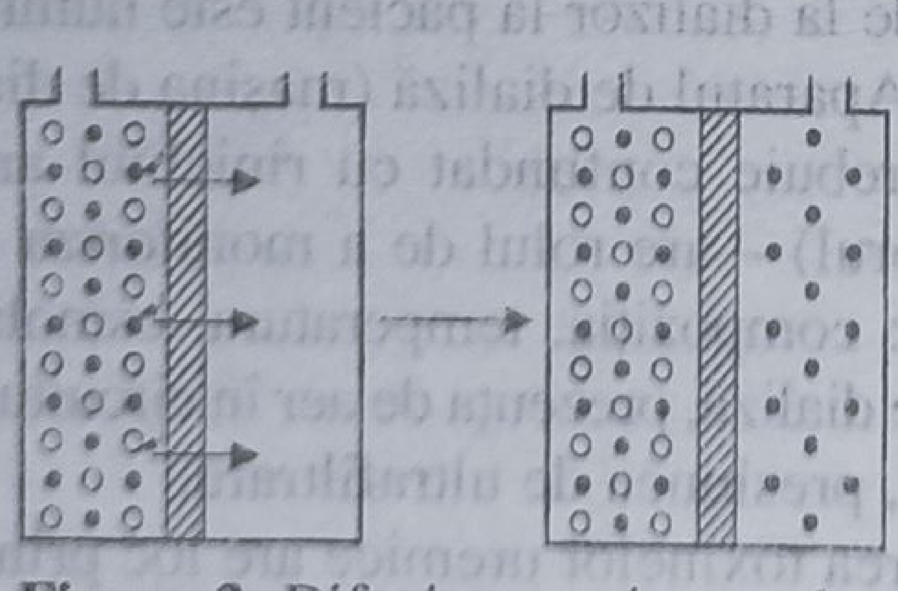


Figura 3: Difuziunea prin membrana semipermeabilă a substanţelor cu greutate moleculară mică (•). Membrana este impermeabilă pentru substanţe cu greutate moleculară mare (o)

selecţie S (= sieving coefficient) care variază între 0 (pentru solviţii care nu trec prin membrană, de exemplu albumină, elemente figurate ale sângelui) şi 1 (pentru solviţii care trec liber prin membrană, de exemplu: uree, creatinină, electroliţi). (tabel II)

TABEL II: Compararea coeficienţilor de selecţie pentru diferite membrane de hemodializă

Solvit	GM (daltoni)	Coeficienţi de selecţie	
		Cuprophan	Poliacrilonitril (AN69)
Uree	60	1	1
Sucroză	342	0,79	0,98
Vitamina B12	1355	0,63	0,94
Inulină	5200	0,31	0,78

– *Ultrafiltrarea* – realizează eliminarea excesului de apă la nivelul dializorului. La nivelul membranei semipermeabile a dializorului, apa şi substanţele dizolvate se mişcă în funcţie de gradientul de concentraţie. Un gradient de concentraţie al apei poate fi obţinut printr-o forţă osmotică sau una hidrostatică, ambele putând fi folosite pentru a realiza ultrafiltrarea la nivelul rinichiului artificial. Gradientul de presiune hidrostatică se obţine fie prin aplicarea unei presiuni pozitive la nivelul compartimentului sanguin, fie prin aplicarea unei presiuni negative la nivelul compartimentului dializatului, fie a ambelor; suma algebrică a presiunilor din cele două compartimente poartă numele de presiune transmembranară.

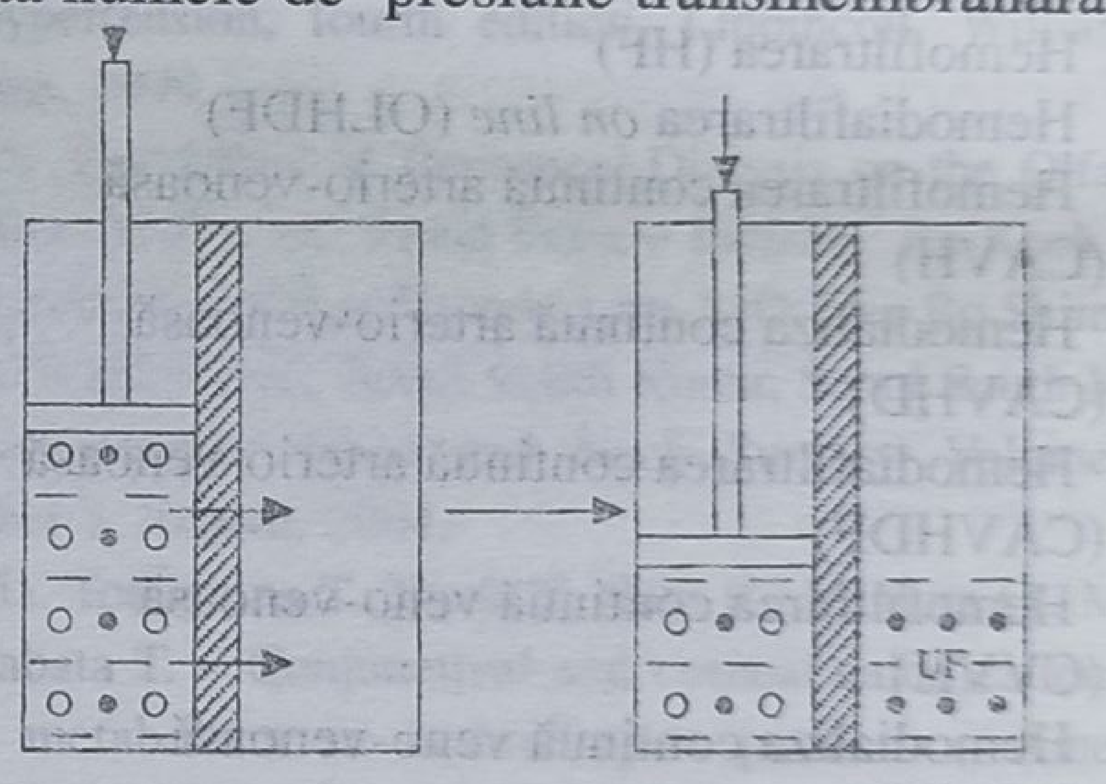


Figura 4: Ultrafiltrarea prin membrana semipermeabilă. Ultrafiltratul (UF) constă în apă şi substanţe dizolvate ultrafiltrabile (•). Substanţele cu greutate moleculară mare (o) nu ultrafiltrează

Echilibrul acidobazic.

Uremicii prezintă acidoză metabolică compensată pe cale respiratorie prin hiperventilaţie; pH-ul sanguin este la limita inferioară a normalului (7,35-7,40), pCO_2 este sub normal (30-35 mmHg) datorită hiperventilaţiei şi HCO_3 seric este scăzut (16-20 mEq/l). În hemodializă, echilibrul acidobazic este restabilit prin adăugarea de sisteme tampon în soluţia de dializă: acetat sau bicarbonat de sodiu.

Acetatul este metabolizat în organism în cadrul ciclului Krebs cu producerea a 1 mmol de bicarbonat din fiecare mmol de acetat; dializa cu acetat

are anumite dezavantaje (efect venodilatator, hipotensiune arterială, hipoxemie, activarea de citokine – interleukină 1) care au dus la trecerea, pe scară tot mai largă, la dializa cu bicarbonat. HD cu bicarbonat necesită două concentrate: concentratul acid - care conține toate componentele soluției de dializă, cu excepția bicarbonatului și concentratul bicarbonat - care conține $NaHCO_3$ și NaCl; raportul de combinare este de 34 părți apă la 1 parte concentrat acid și 1,8 părți concentrat bicarbonat; acetatul din concentratul acid eliberează CO_2 când este amestecat cu concentratul bicarbonat; CO_2 difuzează în sânge și este eliberat prin respirație. Hemodializa cu bicarbonat se asociază cu o mai bună stabilitate cardiovasculară decât cea cu acetat, dar are costul mai ridicat decât al celei cu acetat.

2. Hemodializoare

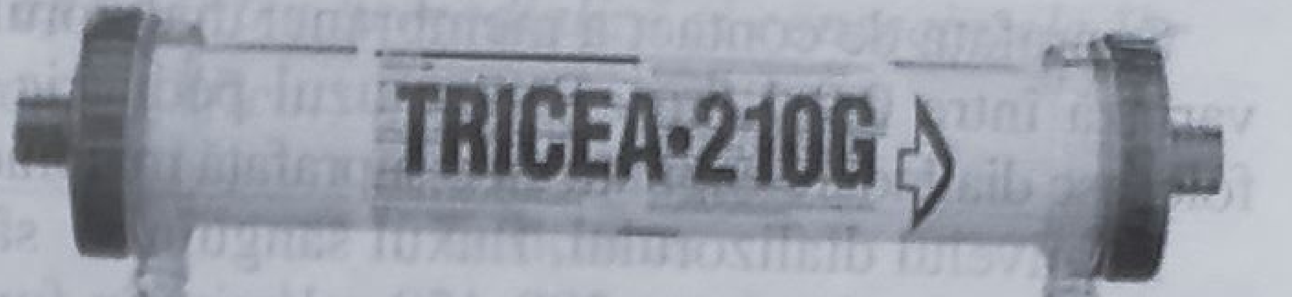
În hemodializă, sângele și soluția de dializă circulă în sensuri opuse de o parte și de alta a unei membrane semipermeabile care permite traversarea metaboliților aflați la concentrații crescute, dar nu și a proteinelor serice și a elementelor figurate sanguine. Dispozitivul în care se află membrana semipermeabilă se numește dializor.

Un dializor ideal trebuie să întrunească anumite caracteristici:

– clearance crescut pentru toxinele uremice cu greutate moleculară mică și medie;
– pierderi neglijabile ale solviților vitali (aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică);
– nivel adecvat al ultrafiltrării;
– retrofiltrare minimă la rate scăzute ale ultrafiltrării;
– volum redus al compartimentului sanguin;
– materiale de construcție netoxice și netrombogenice;
– fiabilitate crescută;
– cost scăzut;
– posibilitatea reutilizării fără efecte adverse.

Există 3 tipuri de dializoare: în bobină, în plăci și dializoare capilare. Dializorul în bobină constă dintr-o membrană tubulară amplasată pe o rețea de fibre de sticlă, dispuse în jurul unui miez central. Dializorul în plăci este format dintr-o membrană dispusă între două plăci striate, pe un suport metalic situat de o parte și de alta a plăcilor; are dezavantajul unui volum sanguin crescut. Dializoarele în bobină și cele în plăci nu mai sunt folosite în prezent.

Dializorul capilar are compartiment sanguin cu volum redus și rezistență scăzută la flux. Conține un mănunchi de fibre aranjate într-un suport tubular din material plastic. Mănunchiul de fibre este continuu la cele două capete și răsucit de mai multe ori. Prin aceste fibre circulă sângele. Avantajul constă într-o suprafață mare de contact cu sângele; inconvenientul constă în formarea de trombuși din cauza distribuției neregulate a fluxului sanguin în mănunchiul de fibre.



membrana din triacetat de celuloză

Figura 5: Dializoare capilare cu membrană sintetică din polisulfonă

Membranele folosite pentru fabricarea dializoarelor pot fi celulozice sau sintetice. Alegerea uneia dintre ele depinde de: performanțele funcționale (clearance-ul solviților, rata ultrafiltrării etc.), biocompatibilitate (mai bună în cazul celor sintetice), volumul compartimentului sanguin, cost, disponibilitate etc.

Tabel III: Tipuri de membrane de dializă

Membrana	Natura materialului
CELULOZĂ REGENERATĂ	Cupramonium celuloză (Cuprophan) Celuloză saponificată
CELULOZĂ MODIFICATĂ (SUBSTITUITĂ)	Acetat de celuloză (Cellulate) Diacetat de celuloză Triacetat de celuloză
	Cupramonium celuloză acoperită cu polietilenglicol Celuloză regenerată acoperită cu vitamina E (Excebrane)
CELULO-SINTETICĂ	Polisintan, Cellosyn Hemophan
POLIMERI SINTETICI	Poliacrilonitril (PAN) Poliacrilonitril copolimerizat cu metalilsufonat (AN69) Poliamide Policarbonat Polietilenpolivinilalcool (EVAL) Polimetilmetacrilat Polisulfone

Modificat după Ajuria JL și Kimmel PL

Suprafaţa de contact a membranei dializorului variază între 0,9-1,5m². Pentru uzul pediatric se folosesc dializoare capilare cu o suprafaţă mai mică.

La nivelul dializorului, fluxul sanguin al sângelui este cuprins între 200-450 ml/min, în funcţie de calitatea abordului vascular al pacientului; soluţia de dializă, care circulă în sens opus şi care se află pe partea opusă a membranei dializorului, are – de obicei – un flux constant de 500 ml/min.

3. Tratarea apei pentru hemodializă

Obţinerea soluţiei de dializă se realizează prin amestecarea unui concentrat sub formă de pulbere cu apă. Pentru hemodializa cu acetat, concentratul conţine electroliţi (sodiu, potasiu, calciu, magneziu), acetat şi glucoză; în cazul hemodializei cu bicarbonat, datorită instabilităţii bicarbonatului care precipită – se folosesc două concentrate care vor fi amestecate cu apă: unul cu electroliţi şi acetat şi celălalt cu bicarbonat.

La un flux al soluţiei de dializă de 500 ml/min şi la 3 şedinţe de dializă a câte 4-4,5 ore pe săptămână, un pacient hemodializat cronic este expus săptămânal la un flux de de 300-400 litri soluţie de dializă. Calitatea apei necesară diluării concentratului pentru dializă este importantă datorită contactului dintre soluţia de dializă şi sângele pacientului. Apa potabilă este improprie folosirii pentru prepararea soluţiei de dializă; ea trebuie purificată pentru a preveni apariţia efectelor secundare contaminării ei (apa pentru dializă trebuie considerată ca un produs farmaceutic). Prin purificare (tratare) trebuie să se obţină o apă „ultrapură”, termen care se referă la o înaltă puritate chimică (exprimată prin rezistivitatea apei care trebuie să fie > 5 megOhm/cm) şi un grad redus de contaminare bacteriană (< 10 CFU/ml). (Tabel IV)

TABEL IV: ***Compoziţia ideală a apei folosite pentru prepararea soluţiei de hemodializă (apa ultrapură)***

Constituenţi	Apă ultrapură
pH	5,0-7,0
Clor, mg/l	< 0,06
Sulfat, mg/l	< 0,08
Amoniac, mg/l	< 0,03
Calciu, mg/l	< 0,04
CO_2, mg/l	< 0,20
Metale grele, mg/l	< 0,01
Metale solide, mg/l	< 0,50
Nr. total bacterii, CFU/ml	< 10
Endotoxine pirogene, UE/ml	< 0,25

Variate substanţe pot contamina apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă; trecerea în circulaţia sanguină a pacientului poate provoca o serie de efecte toxice acute sau cronice (tabel V).

Există mai multe procedee de tratare a apei folosite pentru prepararea soluţiei de dializă: filtre de cărbune activ, distilarea, deionizarea, dedurizarea, ultrafiltrarea, radiaţii ultraviolete, osmoza inversă etc. În prezent, cea mai modernă şi mai eficace este osmoza inversă; aceasta reprezintă un proces de filtrare membranară bazat pe selecţie moleculară care îndepărtează 90 - 99 % din substanţele dizolvate organice sau anorganice, inclusiv bacterii şi endotoxine. După tratare (purificare), apa este stocată în rezervoare speciale. Acestea sunt tancuri etanşe, prevăzute cu microfiltre pentru a preveni proliferarea bacteriilor şi cu un sistem de recirculare pentru readucerea în rezervor a apei neutilizate în dializă. De aici, apa este distribuită aparatelor de dializă care efectuează operaţia de amestecare cu concentratul, obţinându-se soluţia de dializă.

4. Soluţia de dializă

Soluţia de dializă poate fi considerată ca medicament şi de aceea trebuie prescrisă în cantitatea şi cu calitatea adecvate fiecărui pacient. Concentraţiile componentelor soluţiei de dializă – pentru hemodializa cu acetat, respectiv cu bicarbonat – sunt următoarele:

	Acetat	Bicarbonat
Na+, mmol/l	132-145	137-144
K+, mmol/l	0-3	0-3
Ca^{2+}mmol/l	1,5-2,0	1,25-2,0
Mg^{2+}, mmol/l	0,75	0,25-0,75
Cl^-, mmol/l	99-110	98-112
Acetat, mmol/l	31-45	2,5-10
Bicarbonat, mmol/l	—	27-35
Glucoza, mmol/l	0-5,5	0-5,5

Fiecare tip de soluţie de dializă este standard pentru un centru de dializă, dar un centru poate folosi mai multe tipuri de soluţie, în funcţie de pacienţi. Se pot prepara soluţii cu o concentraţie mai mare sau mai mică de potasiu, calciu, magneziu, glucoză etc.

Caracteristicile fizice ale soluţiei de dializă.

Temperatura optimă a soluţiei de dializă la intrarea în dializor este de 37°C. O temperatură crescută produce febră, hiperventilaţie, tahicardie, greaţă, vărsături, hipotensiune. Temperatura redusă produce hipotermie. Variaţia excesivă, în ambele sensuri ale temperaturii, poate produce hemoliză severă.

În soluţia de dializă, aerul trebuie îndepărtat complet. Prezenţa bulelor de aer ar putea reduce suprafaţa de schimb între soluţia de dializă şi sânge, la nivelul membranei dializorului.

Temperatura şi conţinutul de gaze al soluţiei de dializă sunt controlate la nivelul unor dispozitive speciale aflate în dotarea aparatului de dializă.

5. Abordul vascular în hemodializă

Hemodializa necesită un abord vascular specific care trebuie să îndeplinească anumite condiţii:

Tabelul V: Elemente și substanțe care pot impurifica apa pentru hemodializă și consecințele lor (dupa Comty si Shapiro, modificat)

Contaminant	Concentraţie minimă periculoasă în apă		Toxicitate
	mg/l	μ mol/l	
I. Substanţe anorganice			
1. Aluminiu	0,06	2,2	Encefalopatie de dializă Osteomalacie. Anemie. Miopatie proximală
2. Calciu	88,0	2.200	Sindrom de apă dură
3. Magneziu	88,0	3.667	Sindrom de apă dură
4. Sodiu	300,0	13.043	Hipernatremie. HTA.
5. Flor	1,0	53	Leziuni osoase
6. Cupru	0,49	8	Greaţă, frisoane, febră, leziuni hepatice, hemoliză
7. Zinc	0,20	3	Anemie hemolitică, greaţă, vărsături
8. Sulfaţi	200,0	2.083	Greaţă, vărsături
9. Nitraţi	1,0	32	Methemoglobinemie
10. Fier	2,0	36	Deteriorarea echipamentului
11. Mangan	2,0	36	Deteriorarea echipamentului
12. Cloramină	0,25	5	Hemoliză
13. Aciditate (pH<7)	-	-	Coagularea sângelui în dializor, prurit, acidoză
II Substanţe organice			
1. Pesticide	0,00001	-	Hemoliză
2. Erbicide	0,00001	-	Hemoliză
3. Detergenţi	0,00001	-	Hemoliză
4. Acizi humici	0,01	-	Deteriorarea instalaţiei
III Microorganisme sau toxinele lor			
1. Bacterii	200 col./ml 0	-	Bacteriemie, sepsis
2. Pirogeni		-	Frison, febră, hipotensiune arterială
IV. Particule			
1. Particule cu diametrul < 5μ	-	-	Deteriorarea instalaţiei
2. Particule cu diametrul < 5μ	-	-	Obstruarea orificiilor şi tubulaturii

– să asigure un flux sanguin de 200-450 ml/min;
– conectare simplă, rapidă și repetabilă la rinichiul artificial;
– să nu producă, prin volum prea mare, o întoarcere venoasă care ar putea duce la supraîncărcare cardiacă;
– risc minim de complicații (ruptură, hemoragie, tromboză, infecții, dilatație anevrismală);
– să nu producă ischemie periferică sau a țesuturilor învecinate;
– să nu împiedice activitatea zilnică obișnuită a pacientului.

Pentru hemodializă pot fi necesare două tipuri de accese vasculare: temporare – utilizate în urgențe, când pacienții necesită hemodializă la scurt timp de la prezentarea la medic sau la pacienții cu insuficiență renală acută care efectuează doar temporar hemodializă – și definitive – utilizate pentru hemodializa cronică. Realizarea unui abord vascular este esențială pentru hemodializă. Abordul vascular este considerat „ călcâiul lui Ahile" al hemodializei; imposibilitatea obținerii unui abord vascular reprezintă singura contraindicație absolută a hemodializei.

Există mai multe tipuri de accese vasculare temporare:

– cateterizarea unei vene centrale: femurală, subclavie sau jugulară internă. Cateterele folosite sunt special construite pentru hemodializă: au formă de Y; porțiunea comună care se introduce în venă are dublu lumen, iar ramificațiile se conectează la linia arterială, respectiv venoasă, ale circuitului extracorporeal. Cateterele se pot complica cu infecție (ceea ce necesită extragerea cateterului și antibioterapie) sau tromboză.

– shunt-ul arterio-venos extern (Quinton-Scribner) este o anastomoză chirurgicală care realizează un scurt circuit arteriovenos cu ajutorul a 2 canule din silastic, una introdusă într-o arteră, cealaltă într-o venă; conectarea lor se face la exterior cu ajutorul unei piese de legatură (conectorul, „călărețul"). Shunt-ul arteriovenos extern are avantajul unui debit sanguin mare și este adesea utilizat în insuficiența renală acută. Se poate complica cu: dezinserția uneia din anse cu hemoragie, infecție,

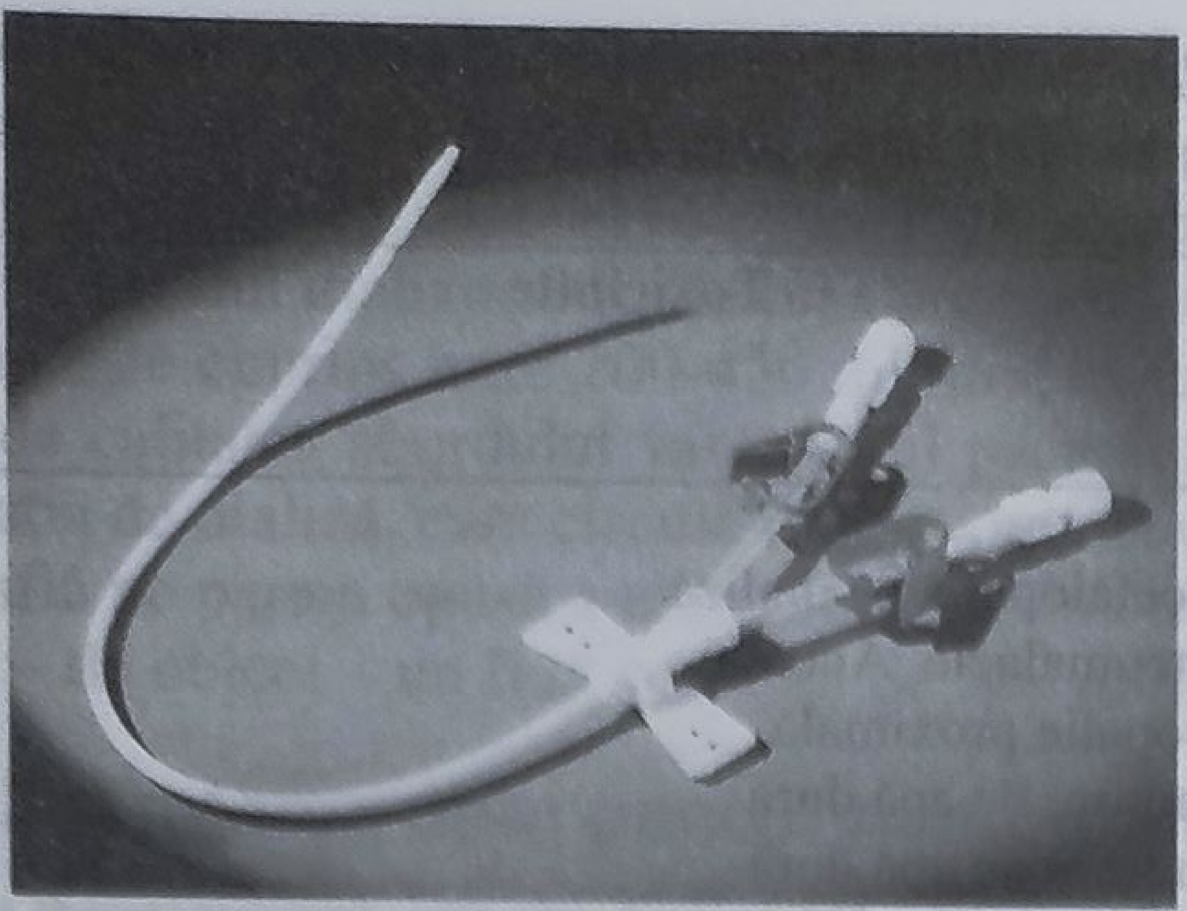


Figura 6: Cateter venos central cu lumen dublu, pentru hemodializă

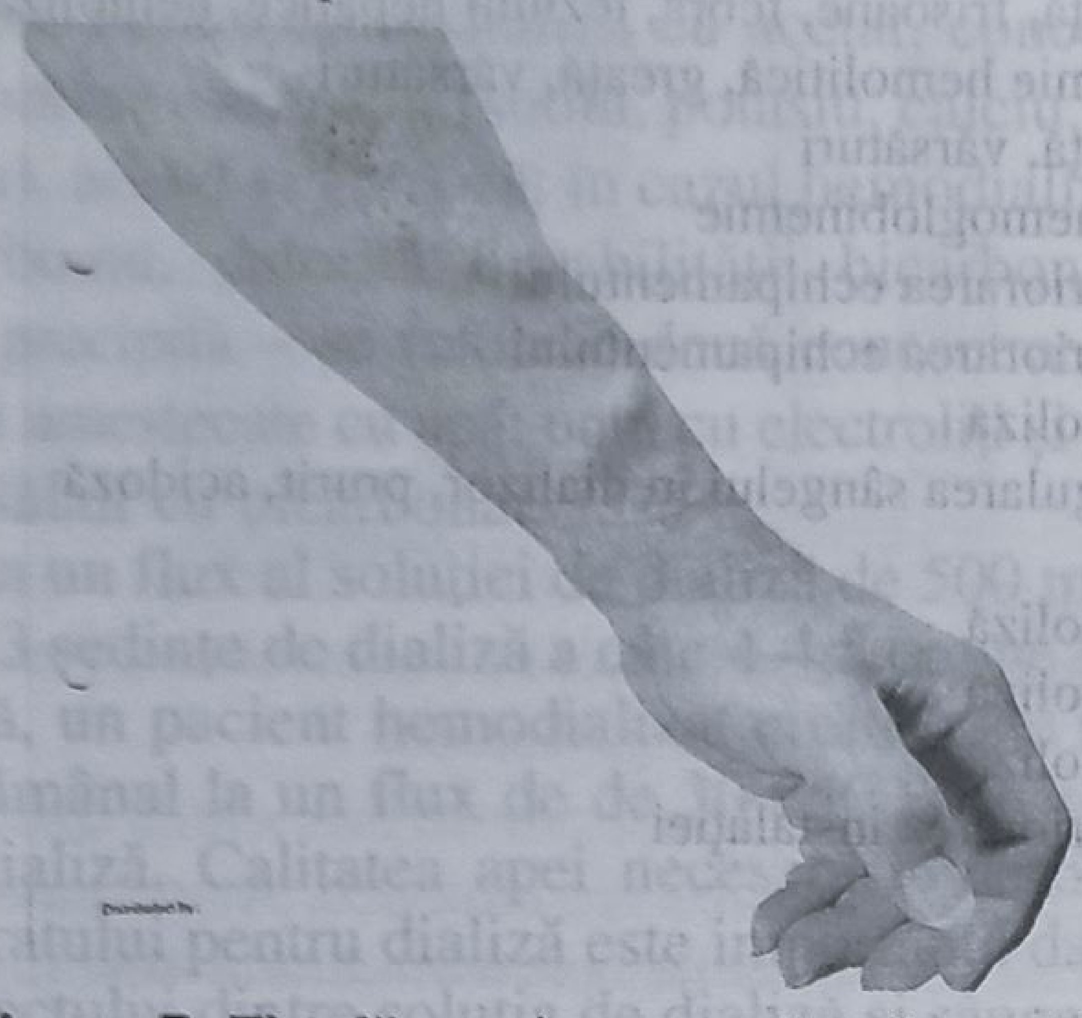


Figura 7: Fistulă arterio-venoasă radio-cefalică stângă

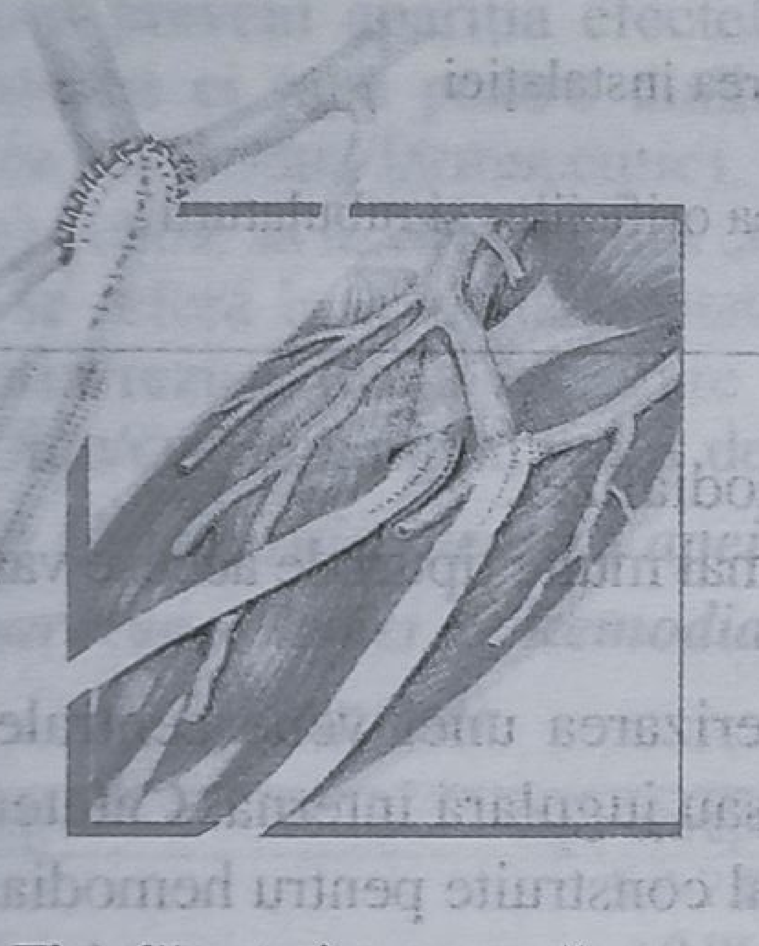


Figura 8: Fistulă arterio-venoasă cu proteză din Gore-Tex

tromboză, insuficiență venoasă cronică a membrelor inferioare, distrucția vaselor folosite.

Abordurile vasculare temporare pot fi utilizate maxim 2-3 săptămâni; după acest interval infecția este regulă, chiar dacă simptomatologia lipsește sau este minimă. Dacă în această perioadă apare una din complicațiile descrise, abordul vascular trebuie îndepărtat.

Abordul vascular permanent pentru hemodializă constă în fistula arteriovenoasă efectuată cu material endogen sau protetic. Fistula arteriovenoasă constă în anastomozarea pe cale chirurgicală între o venă și o arteră; o parte din sângele arterial este deviat cu presiune prin vena pe care, în timp, o dilată („arterializarea" venei), iar pereții ei (cu structură mai laxă) se îngroașă; fistula necesită pentru maturare 3-6 săptămâni, după care poate fi utilizată pentru hemodializă. La fiecare ședință de dializă, fistula se puncționează cu 2 ace speciale (cu un anumit calibru) prin care se face conectarea pacientului la circuitul extracorporeal. Cea mai folosită fistulă este fistula Cimino-Brescia realizată la antebraț, între vena cefalică și artera radială. Se mai pot realiza fistule prin anastomoză între artera ulnară și vena bazilică, între artera brahială și vena cefalică sau brahială, între artera femurală și vena safenă etc. În alegerea sediului unei fistule se preferă membrul superior, datorită riscului mai mic de infecție și a incidenței mai mici a sindromului de furt arterial decât la membrul inferior.

La bolnavii la care nu se poate realiza o fistulă arterio-venoasă endogenă, se folosesc grefele venoase. Cel mai folosit material este PTFE (poli-tetra-fluor-etilen) = GORE-TEX. Fistulele protetice sunt puncționate ca și fistulele native. O alternativă, mai modernă, a fistulei protetice clasice este modelul prevăzut cu două orificii exteriorizate la tegument; dializa se efectuează conectând linia arterială la unul din orificii și linia venoasă, la celălalt (spre deosebire de restul fistulelor – native sau protetice – la care locurile de puncție sunt diferite de la o ședință la alta).

Fistula arteriovenoasă se poate complica cu:
- tromboză;
- anevrisme și pseudoanevrisme;
- insuficiență arterială a mâinii, datorită devierii sângelui la nivelul fistulei cu șuntarea circulației periferice;
- hipertensiune venoasă la nivelul mâinii;
- insuficiență cardiacă congestivă, în cazul fistulelor cu flux crescut (20-50% din debitul cardiac) și cu creșterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la creșterea presarcinii;
- infecție, mai frecvent în protezele vasculare.

Pentru pacienții cărora nu li se poate crea nici o fistulă protetică (intervenție care necesită și ea un minim de capital vascular periferic), hemodializa se poate practica folosind catetere „long-life", catetere construite dintr-un material special, care minimalizează riscul de infecție și tromboză al cateterelor temporare și care pot fi întrebuințate chiar și 2 ani. Complicația cea mai frecventă a acestui tip de catetere este infecția – adesea cu simptomatologie minimă; la cea mai mică suspiciune de infecție al cărei punct de plecare nu poate fi precizat – frisoane, subfebră, probe de inflamație pozitive – sunt necesare hemoculturi repetate; dacă sunt pozitive, extragerea cateterului se face de urgență și este necesară antibioterapie prelungită conform antibiogramei.

6. Anticoagularea în hemodializă

Hemodializații au tendință crescută de tromboză din cauza anomaliilor caracteristice sindromului uremic, contactului sângelui cu embrana de dializă (care activează cascada coagulării) și tratamentului cu eritropoietină. Trombogeneza în dializă determină complicații notabile:

– modificarea fluxului sanguin prin circuitul de dializă, cu reducerea eficienței dializei;
– coagularea completă a liniilor circuitului extracorporeal;
– pierderea de plachete și hematii, mai ales dacă dializa a fost întreruptă datorită coagulării liniilor.

Anticoagularea sângelui în cursul ședinței de hemodializă este necesară la majoritatea pacienților. Cele mai folosite metode sunt:

– administrarea de heparină pe linia arterială fracționat sau în perfuzie continuă, astfel încât să se mențină un timp de tromboplastină parțială activată de 2 ori față de valoarea inițială. Folosirea heparinei nefracționate se practică pe scară largă în hemodializă pentru că prezintă două avantaje importante: experiența crescută și costul redus. Are însă numeroase dezavantaje: sângerări oculte (accentuarea anemiei, creșterea necesarului de transfuzii), trombocitopenie, osteoporoză, creșterea trigliceridemiei;

– administrarea de heparine cu greutate moleculară mică are aceeași eficiență în prevenirea coagulării circuitului extracorporeal ca și heparina nefracționată și are, în plus, o serie de avantaje: se administrează în bolus unic pe linia arterială la începutul dializei, în doze fixe (adaptate în funcție de greutatea pacientului și de durata ședinței de dializă); nu este necesară monitorizarea probelor de coagulare; efectele hemoragice secundare sunt mult reduse; nu au efect pe trombocite sau pe metabolismul lipidic;

Tabelul VI: Dozele medii ale heprainelor cu greutate moleculară mică utilizate în hemodializă.

HGMM	Denumire corecială	Doze
Dalteparina sodică	Fragmin	5.000 UI
Enoxaparina	Clexane (Lovenox)	0,75-1 mg/kg corp
Nadroparin calcium	Fraxiparine	4.000 UI anti-Fxa sau 0,3-0,6 ml în funcție de greutatea corporală
Reviparina sodică	Clivarine	85 UI anti Fxa/kg corp
Tinzaparina	Innohep	4.000-4.500 UI

– administrarea de prostaciclină – inhibitor potent al agregării plachetare – este rar folosită în practica curentă datorită hipotensiunii sistemice pe care o induce;

Inhibitori ai proteazelor coagulării – *Nafamostat Mesilate și Gabexat Mesilate* – au acțiune asupra coagulării și fibrinolizei. Nu au efecte secundare hemoragice, dar nu au intrat încă în practica hemodializei.

La pacienții cu risc hemoragic crescut – situație întâlnită în special în insuficiența renală acută – se poate practica dializă fără anticoagulare (prin „spălarea" periodică la 15-30 minute a circuitului extracorporeal cu ser fiziologic) sau anticoagulare regională (administrarea de heparină pe linia arterială și de protamină pe linia venoasă).

7. Protocolul ședinței de hemodializă

În funcție de greutatea pacientului, de caracteristicile dializorului, de „oferta" abordului vascular, o ședință durează 4 - 5 ore. Hemodializa este efectuată de asistentele medicale care conectează pacientul la aparatul de dializă. Parametrii dializei – durată, rată de ultrafiltrare, modificări ale soluției de dializă, temperatură, doză de anticoagulant etc. – sunt stabilite la începutul ședinței de dializă de medicul nefrolog. Aparatele actuale de hemodializă sunt dotate cu sisteme computerizate de monitorizare a acestor parametri și asigură întreruperea dializei – fără risc pentru pacient – în momentul nerespectării parametrilor stabiliți la începutul ședinței de dializă. În plus, sunt dotate cu pompe pentru împingerea sângelui prin circuitul extracorporeal, precum și cu sisteme de detectare a bulelor de aer în circuitul sanguin sau al soluției de dializă.

În protocolul fiecărui pacient sunt înregistrați parametrii: greutatea la intrarea în dializă, câștigul ponderal interdialitic, tensiunea arterială și alura ventriculară la conectare și la fiecare 30 minute, diureza restantă, temperatura, cantitatea de heparină folosită, tipul dializorului, tipul aparatului de dializă, medicamentele folosite intradialitic, evenimente clinice deosebite.

După fixarea liniilor arterială și venoasă pe aparat, se montează dializorul cu orificiul arterial în jos. Se destinde circuitul cu 1 litru ser fiziologic, apoi cu 250-500 ml ser fiziologic heparinat (5000 u.i heparină/500 ml ser fiziologic). Se puncționează fistula și se conectează acul arterial la linia arterială; debitul sanguin va fi inițial de 50 ml/min și se va crește, ulterior, până la 250-300 ml/min. Serul fiziologic din circuit va fi înlocuit, treptat, de sângele pacientului; serul va fi aruncat și, când sângele ajunge în linia venoasă, pompa de sânge va fi oprită pentru scurt timp, în vederea conectării liniei venoase la acul venos care se află în fistulă. Se întoarce dializorul cu capătul arterial în sus și se începe dializa. Se urmăresc: temperatura soluției de dializă, presiunea de ultrafiltrare (reglabilă în funcție de cantitatea de lichid care trebuie „stoarsă", cantitate a cărei mărime este sugerată de câștigul ponderal interdialitic și de eventualele semne/simptome ale încărcării hidrosaline), tensiunea arterială și pulsul, eventual, timpul de coagulare sau

timpul de tromboplastină parţială activată.

La încheierea dializei se opreşte pompa de sânge, se deconectează linia arterială din acul de puncţie; se scoate acul arterial; linia se montează pe un perfuzor cu ser fiziologic şi se porneşte pompa de sânge care va împinge sângele cu ajutorul serului fiziologic până când sângele este restituit în totalitate. Aparatul este oprit şi este trecut în programul de prespălare. Se scoate acul de puncţie venoasă.

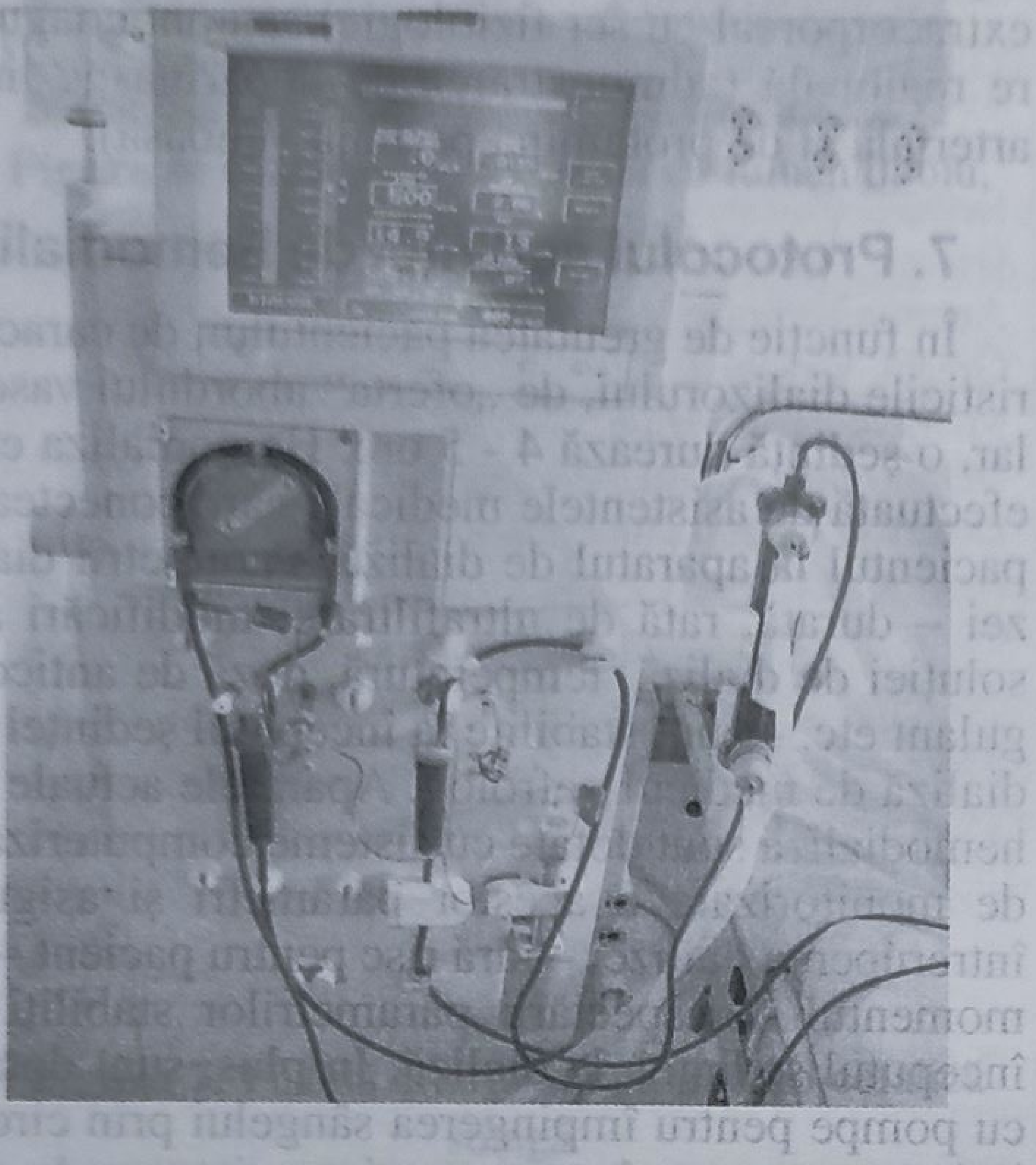


Figura 9: Aparat de hemodializă în funcţiune

B. INIŢIEREA ŞI PRESCRIREA HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

1. Momentul începerii hemodializei în insuficienţa renală cronică depinde de disponibilităţile tehnice.

Dacă acestea sunt sărace, momentul începerii hemodializei se întârzie cât mai mult posibil; acest lucru este însoţit însă de riscul malnutriţiei, din cauza restricţiilor dietetice şi de apariţia complicaţiilor uremiei. În general, hemodializa se începe când creatinina serică este în jurul valorii de 10 mg/dl, dar momentul iniţierii hemodializei poate fi stabilit mai devreme, dacă bolnavul este simptomatic (tabel VII). Există încă 2 excepţii: vârstnicii care au masa musculară mai mică şi, deci, creatinina serică poate avea valori fals mai mici decât gradul alterării funcţiei renale şi bolnavii cu rejet de grefă renală, care necesită revenirea pe hemodializă în stadii mai precoce, datorită efectelor adverse ale imunosupresoarelor.

Tabel VII: Indicaţiile iniţierii hemodializei în insuficienţa renală cronică

ABSOLUTE	RELATIVE
Creatinină sanguină >10mg/dl = criteriu obligatoriu*	Neuropatie periferică
Pericardită	Prurit persistent
Encefalopatie uremică	Hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament
Edem pulmonar acut sau hiperhidratare ce nu răspunde la tratament conservator	Anemie cu răspuns slab la eritropoietină
HTA necontrolabilă	Tulburări de memorie şi cognitive
Diateză hemoragică datorată uremiei	
Greaţă, vărsături, anorexie persistente	
Psihoze acute	
Malnutriţie	

* Situaţiile clinice sunt variate. **Decizia iniţierii hemodializei aparţine clinicianului nefrolog;** există situaţii în care, la o creatinină mai mică, dializa se impune de urgenţă (insuficienţă renală acută sau insuficienţă renală cronică acutizată); exemple: pacient cu edem pulmonar acut şi oligoanurie; oligoanurie + hiperpotasemia ameninţătoare de viaţă (peste 7mEq/l) din hemolizele masive etc.

Planificarea pentru hemodializă cronică necesită efectuarea din timp (la creatinină de 6-8 mg/dl) a fistulei arteriovenoase. Dacă starea bolnavului nu o permite şi nu este timp pentru maturarea fistulei, este necesară crearea unui abord vascular temporar (cateter, shunt). Este obligatorie prezervarea venelor periferice încă din stadiul decompensat al IRC, în vederea obţinerii unui bun abord vascular definitiv.

2. Primele hemodialize

Evitarea apariţiei sindromului de dezechilibru de dializă, mai ales la bolnavii cu uremie avansată, se face prin efectuarea primelor dialize zilnic şi de durată mai mică: de exemplu, 2 ore zilnic, timp

de 3 zile, apoi se trece la programul de trei ori pe săptămână.

3. Stabilirea duratei tratamentului

În general, pacienţii sunt dializaţi de 3 ori/săptămână; durata fiecarei şedinţe de hemodializă este de 4-5 ore. Stabilirea „dozei de dializă" se face – cu cea mai mare acurateţe – prin măsurarea periodică a clearance-ului fracţionat al ureei, în funcţie de volumul său de distribuţie apreciat prin indexul Kt/V (în care K=clearance-ul ureei la nivelul dializorului, t=durata tratamentului şi V = volumul de distribuţie al ureei) care trebuie să fie peste 1,2. Pot fi folosite şi alte metode pentru prescrierea unei dialize adecvate:

- rata de reducere a ureei [formulă = 100 x (1 – uree postdialitică/uree predialitică)] trebuie să fie peste 70% (Kt/v>1,4);
- raportul uree sanguină postdializă /uree sanguină predializă, care trebuie să fie sub 1/3;
- gradul de epurare al moleculelor cu greutate moleculară medie (considerate a fi implicate în producerea neuropatiei uremice). Ca marker folosit în studiul epurării moleculelor medii, se utilizează vitamina B_{12} (GM 1355 daltoni). O dializă eficientă trebuie să aibă un clearance al vitaminei B_{12} de peste 30,2 l/săptămână/1,73 m^2.

Hemodializa zilnică. Valoarea indicelui Kt/V pentru stabilirea dozei de hemodializă şi influenţa acesteia, asupra bolnavului hemodializat iterativ au fost şi sunt încă amplu discutate după publicarea studiului HEMO (*Eknoian* ş.a.). Rezultatele au readus în discuţie importanţa factorului timp pentru eficacitatea terapiei prin hemodialize (*Locatelli* ş.a.).

Se pare că nu numai durata hemodializei, dar şi frecvenţa şedinţelor influenţează rezultatele terapiei. Programul de 3 şedinţe pe săptămână produce modificări majore în organism, cu acumulări de substanţe retenţionate şi hiperhidratare în perioada interdialize şi corectarea lor parţială, dar brutală, în cele 4 - 5 ore de tratament.

Este în discuţie valoarea şi oportunitatea extinderii hemodializei zilnice. Asupra eficacităţii hemodializei zilnice opiniile favorabile sunt cvasiunanime, deoarece această modalitate de dializă ameliorează următorii parametri (*Locatelli*): hipertensiunea arterială şi remodelarea cardiacă anemia renală, fosfatemia, starea de nutriţie, stresul oxidativ, calitatea vieţii.

Hemodializa zilnică se poate practica în două variante:

Hemodializa zilnică scurtă: 6 - 7 şedinţe zilnice pe săptămână, cu durata de 1,5 - 3 ore, cu dializator de mare eficacitate şi debite crescute; cel sanguin de 400 - 500 ml/minut şi al dializantului de 500 - 800 ml/minut.

Hemodializa prelungită, lentă, nocturnă: 6 nopţi pe săptămână, cu durata şedinţei de 6 - 8 ore şi debite mici; cel sanguin de 200 - 300 ml/minut şi al dializantului de 100 - 200 ml/minut.

În ceea ce priveşte oportunitatea extinderii hemodializei zilnice, principala obiecţie este reprezentată de creşterea costului tratamentului, luând însă în calcul ameliorarea morbidităţii pentru pacienţii cu hemodializă zilnică şi, implicit, reducerea cheltuielilor necesare pentru îngrijiri medicale, inclusiv reducerea necesarului de eritropoetină, s-a calculat că hemodializa zinică se poate asigura cu un cost mai mic comparativ cu hemodializa standard.

Hemodializa zilnică scurtă se efectuează în centrele din spitale, iar varianta nocturnă prelungită la domiciliul bolnavului.

4. Urmărirea hemodializaţilor cronic se face obligatoriu de către centrele de dializă.

Unele teste generale trebuie efectuate la iniţierea hemodializei şi apoi anual:

- sânge: hemogramă completă, electroliţi, uree, creatinină, acid uric, glucoză, calciu, fosfaţi, profil lipidic, teste hepatice, parathormon, feritină, teste serologice pentru sifilis, hepatită B şi C;
- electrocardiogramă +/- ecocardiografie;
- radiografie pulmonară, radiografii de mâini;
- vaccinare antihepatitică, screening pentru HIV;
- examinarea accesului vascular: examen fizic, presiune venoasă, recirculare, dacă este necesară - angiogramă;
- întruniri cu dietetician şi asistent social.

Teste efectuate lunar:

- valori sanguine pre şi post hemodializă ale ureei, creatininei, glucozei, electroliţilor.
- în predializă: teste hepatice, colesterol, calciu, fosfaţi, hematocrit, proteine serice.
- verificarea eficienţei HD.

Controlul şi tratarea anemiei, hipertensiunii arteriale şi a osteodistrofiei renale.

Durata medie de viaţa a hemodializaţilor cronic este în prezent de 15-20 ani. Cele mai frecvente cauze de deces sunt, în ordine descrescândă: boli cardiace, afecţiuni vasculare, cauze infecţioase, suicid, boli hepatice.

Hemodializa inadecvată. Manifestările clinice pe baza cărora se poate afirma că hemodializa este inadecvată sunt, după Daugirdas, următoarele:

Semne clinice:
anorexie, greață, vărsături
astenie, stare clinică necorespunzătoare
polineuropatie
pericardită
ascită
câștig ponderal scăzut între hemodialize
pierdere progresivă în greutatea corporală
hiperhidratare, hipertensiune arterială
diaree
Semne de laborator:
URR* < 65%
Kt/V* < 1,2
albumina serică < 4 g/dl
azotul ureic sanguin prehemodializă < 50 mg/dl
creatinina serică prehemodializă < 5 mg/dl
anemie persistentă, cu Ht < 30%,
sub tratament cu eritropoetină

* Ghidul european de cea mai bună practică a hemodializei nu recomandă utilizarea URR, iar pentru Kt/V stabilește următoarele valori limită: Kt/ Vuree ≥ 1,4

C. COMPLICAȚIILE ACUTE ALE HEMODIALIZEI

1. Hipotensiunea arterială

• *Etiologia hipotensiunii arteriale* este multifactorială: ultrafiltrare excesivă cu scăderea volumului extracelular, dezechilibrul temporal între scăderea bruscă a volumului intravascular (prin ultrafiltrarea intradialitică) și trecerea mai lentă a lichidului acumulat interstițial în sectorul intravascular, scăderea paradoxală a tonusului simpatic în timpul ședinței de dializă (între hemodialize, activitatea simpatică este normală). La diabetici, neuropatia autonomă poate sta la baza unor episoade repetate de hipotensiune intradialitică. Hemodializa cu acetat se însoțește frecvent de hipotensiune arterială, datorită efectului venodilatator al acetatului, și nu afectării contractilității miocardice.

• *Profilaxia hipotensiunii intradialitice* depinde de etiologie (dacă aceasta poate fi decelată): creșteri mici de greutate interdialitice prin restricție de lichide și de sare, controlul glicemiei la diabetici, evitarea alimentării imediat înaintea ședinței de dializă (datorită vasodilatației din teritoriul splanhnic pe care o produce și care duce la hipovolemie). La bolnavii cu tendință la hipotensiune se va evita administrarea înainte de dializă de medicamente care scad TA. Poate fi modificată și procedura dialitică: dialize mai lungi, cu ultrafiltrare mai lentă; scăderea debitului fluxului sanguin; hemodializă cu ultrafiltrare controlată; dializat cu concentrație crescută de sodiu sau calciu; hemodializă secvențială (cu separarea ultrafiltrării de dializă); scăderea temperaturii dializatului; hemodializă cu bicarbonat sau trecerea pe dializă peritoneală. Corecția anemiei este obligatorie.

• *Tratamentul constă în*: administrarea de oxigen pe sondă nazală, lichide (soluție salină hipertonă, manitol 20%, Dextran 70), vasoconstrictoare (la bolnavi la care hipotensiunea se datorează vasodilatației).

2. Hipoxemia

Se datorează scăderii CO_2 cu hipoventilație secundară. Apare mai frecvent în hemodializa cu acetat sau la bolnavii dializați cu membrane de cuprophan; contactul sângelui cu membrana de cuprophan duce la sechestrarea pulmonară a leucocitelor, activarea complementului și hipoxemie. Simptomatologia este minimă, cu excepția bolnavilor cu afecțiuni pulmonare care pot instala fenomene de insuficiență respiratorie sau a celor cu afecțiuni cardiace preexistente, clinice sau subclinice, care pot prezenta crize de angor.

3. Crampele musculare

Sunt mai frecvente în a 2-a jumătate a hemodializei și sunt precedate de hipotensiune, de obicei, în hemodializele cu ultrafiltrare crescută. În patogenia lor sunt implicate hipovolemia, hiperactivitatea mecanismelor vasoconstrictoare (secundare ultrafiltrării și scăderii volumului plasmatic), hipoxia tisulară (datorată alcalozei tranzitorii din cursul hemodializei) sau hipocalcemia.

• *Tratamentul depinde de cauză:*
- administrarea de soluții hipertone de glucoză, manitol, NaCl; în crizele de hipocalcemie se administrează calciu i.v.;
- modificarea procedurii dialitice: ultrafiltrare controlată cu concentrație crescută de sodiu în soluția de dializă;
- la bolnavii cu hipocalcemie: soluții de dializă cu concentrație crescută de calciu.

4. Reacții alergice acute

• Reacțiile alergice care apar imediat după începerea hemodializei cu un nou dializor poartă numele de „sindrom de primă utilizare a dializorului"; apar numai la prima utilizare a dializorului și nu se mențin la reutilizarea acestuia. În producerea lor sunt implicate substanțe din membrana de dializă (membrane de poliacrilonitril la pacienți tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei) sau etilenoxidul cu care a fost sterilizat dializorul.

• Alte reacții alergice pot apărea la: heparină,

transfuzii de sânge etc.

5. Pruritul

Pruritul – simptom caracteristic sindromului uremic – poate persista sau accentua după inițierea dializei. În etiologia sa sunt implicate: doza insuficientă de dializă, hiperparatiroidismul secundar, uscăciunea tegumentelor și xerosis-ul caracteristice uremiei, excesul plasmatic de histamină (histamina fiind eliminată renal); în multe cazuri nu poate fi evidențiată o cauză a pruritului (prurit „sine materia"). Tratamentul constă în corectarea cauzei: creșterea eficienței dializei, tratarea hiperparatiroidismului, administrarea de antihistaminice per os sau sub formă de emoliente (adesea ineficiente). În pruritul „sine materia" se poate încerca fototerapie cu ultraviolete, antihistaminice, administrarea de xilină în timpul dializei, dar aceste metode au rezultate slabe.

6. Hemoliza

Orice ședință de hemodializă se însoțește de un grad mic de hemoliză, datorită traumatismului eritrocitelor în circuitul extracorporeal și activării complementului; predispoziția la hemoliză este determinată și de modificările dobândite ale eritrocitelor din uremie (creșterea fragilității și rigidității).

Un grad mai mare de hemoliză apare în cazul unor greșeli de tehnică ale dializei: linii sanguine deformate; contaminarea soluției de dializă cu H_2O_2 din cauza defectelor de tratare a apei; formaldehida reziduală în dializoarele refolosite; administrarea accidentală de hipoclorit; ultrafiltrare extrem de mare; prezența de nitriți, fluoruri în soluția de dializă; osmolaritate prea scăzută sau prea crescută a soluției de dializă; temperatura prea mare sau prea mică a soluției de dializă.

Clinic, se manifestă prin: greață, cefalee, dureri abdominale severe, dureri lombare, agitație, exitus prin hiperpotasemie severă și aritmie ventriculară malignă.

7. Aritmii

Aritmiile apar mai frecvent la pacienții cu HVS, cardiopatie ischemică, vârstnici. În etiologia lor pot fi implicate:

- modificările hemodinamice din cursul ședinței de dializă;
- pericardita;
- creșterea calciului seric în timpul ședinței de dializă;
- efectuarea dializei cu acetat, datorită corecției mai lente a acidozei decât în dializa cu bicarbonat;
- tulburări electrolitice (hiper- sau hipokalemie, hiper- sau hipocalcemie);
- supradozarea de medicamente (digitală, betablocante);
- ischemia miocardică simptomatică sau asimptomatică intradialitică.

8. Sângerări în cursul HD

Pot avea diferite sedii: locul de puncționare a fistulei, epistaxis, gingivoragii, melenă. Apar prin: supradozarea heparinei, fibrinoliză, coagulopatie de consum.

9. Accidente ale HD

• *Temperaturi eronate*

Temperatura dializatului este normal reglată la 37° C printr-un termostat. Malfuncționarea termostatului sau a altor componente ale sistemului de monitorizare determină dereglări ale temperaturii dializatului.

O temperatură scăzută (deși folosită și în scop terapeutic, pentru a produce vasoconstricție și a crește, astfel, tensiunea arterială) poate produce frisoane și creșterea secreției de catecolamine, iar pe termen lung, creșterea necesarului de transfuzii (datorită activării aglutininei la rece).

O temperatură prea ridicată determină vasodilatație cutanată, transpirații, senzație de căldură. La o temperatură de peste 55° C apare hemoliza masivă, cu hiperpotasemie severă și deces.

• *Embolia gazoasă*

Apare fie secundar manipulării circuitului extracorporeal, fie ca o complicație a accesului vascular temporar. Simptomatologia poate fi minimă sau poate evolua cu colaps cardiovascular; introducerea a 1 ml aer/kgc poate fi fatală.

Măsurile terapeutice trebuie să fie foarte rapide:

- clamparea liniei venoase;
- așezarea bolnavului în poziție Trendelenburg extrem, pe partea stângă (această poziție reduce mișcările aerului, atrage bulele de aer în VD și, eventual, aerul poate migra în periferie; această migrare se evidențiază prin dezvoltarea unor plăci de cianoză la nivelul extremităților inferioare);
- administrarea de oxigen hiperbar sau, în lipsă, normobar, eventual ventilație mecanică cu proporție crescută de O_2;
- în emboliile masive: aspirarea aerului printr-un cateter multiorificial introdus în AD sau VD.

• *Ruptura sau coagularea dializorului*

Factorii care predispun la ruptura dializorului pot fi defecte de construcție, presiune venoasă crescută datorită coagulării sângelui în circuitul extracorporeal sau îndoirii, înnodării liniilor. Tratamentul constă în: clamparea liniilor, aruncarea

întregului circuit extracorporeal + dializor + sânge, schimbarea circuitului extracorporeal și curățarea detectorului de sânge în dializat.

10. Sindromul de dezechilibru de dializă (SDD)

SDD se manifestă prin: confuzie sau agitație, greață, vărsături, cefalee, amețeală, astenie marcată, fasciculații musculare, delir, convulsii și comă. În cazuri severe: creșterea TA, tahicardie, tahipnee. EEG evidențiază creșterea frecvenței undelor delta.

SDD apare, de obicei, la inițierea hemodializei, în special la bolnavi cu cifre mari ale ale ureei, la care azotemia este corectată prea rapid. La baza manifestărilor din SDD stă edemul cerebral determinat de scăderea mai rapidă a ureei în plasmă decât intracelular (țesut cerebral).

La bolnavii cu valori mari ale azotemiei (uree > 250 mg/dl) profilaxia apariției SDD se face prin efectuarea de hemodialize mai scurte (25-40% din durata normală), zilnice, cu flux sanguin mai mic. Se pot administra profilactic agenți osmotici: glucoză hipertonă, manitol, NaCl hipertonă i.v. Odată apărute simptomele, terapia este simptomatică.

11. Tulburări hidroelectrolitice

• *Alcaloza metabolică*

Apare după hemodialize intensive (zilnice) cu dializat cu concentrație crescută de acetat sau bicarbonat. Tratamentul constă în efectuarea de hemodialize cu dializat cu tampon scăzut și clor crescut.

• *Acidoza metabolică*

Poate fi cauzată de o realizare defectuoasă a dializatului în ceea ce privește cantitățile de bicarbonat sau acetat de sodiu sau defecte de diluare a concentratului (diluare prea mare) sau apare în cadrul intoxicației cu fluoruri sau cu cupru (prin defectarea sistemului de tratare a apei). Profilaxia coonstă în controlul periodic al echipamentului de dializă. Tratamentul curativ se realizează prin administrare de bicarbonat de sodiu 8,4% în perfuzie intravenoasă sau aprovizionarea corectă cu acetat sau bicarbonat de sodiu în timpul dializei.

• *Hiponatremia*

Apare în cazul unei soluții de dializă cu sodiu scăzut, ceea ce determină intoxicație cu apă, edem cerebral și hemoliză; din cauza intrării apei din dializat în plasmă poate apărea hipervolemie, datorită hemolizei induse de hipoosmolaritate, apare hiperpotasemie.

Tratamentul constă în oprirea hemodializei și începerea altei ședințe cu dializat cu sodiu crescut și, eventual, cu potasiu scăzut sau fără potasiu, administrarea de soluții hipertone de NaCl, transfuzii de sânge, dacă anemia este severă.

• *Hipernatremia*

Poate apărea în contextul unui dializat cu sodiu crescut sau în cazul unei defecțiuni a sistemului de purificare a apei pentru dializă. Se manifestă clinic prin: greață, vărsături, slăbiciune, sete, cefalee, dezorientare, convulsii, comă. Tratamentul constă în: scăderea concentrației sodiului în soluția de dializă, administrarea per os de lichide desodate sau perfuzie cu soluție glucozată izotonă. În cazurile grave (defecțiuni ale sistemului de preparare a apei) este necesară oprirea hemodializei.

• *Hiperpotasemia*

Poate fi cauzată de greșeli de dietă sau este secundară hemolizei (dializat cu temperatura prea mare sau osmolaritate scăzută, prezența accidentală în dializat de cloramină, formaldehidă, nitrați, Cu, hipoclorit de Na, contaminarea cu fluoruri a dializatului). Mai rar, se datorează folosirii unui dializat cu concentrație crescută de K. Efectul cel mai de temut al hiperpotasemiei sunt aritmiile ventriculare. Tratamentul constă în îndepărtarea cauzei și folosirea de soluții cu concentrații scăzute de potasiu sau fără potasiu.

• *Hipopotasemia*

Poate fi datorată folosirii unui dializat cu concentrație scăzută de potasiu sau fără potasiu sau corecției rapide a acidozei metabolice în timpul dializei. Efectuarea de dialize intensive la bolnavii fără acidoză poate induce alcaloză metabolică și hipopotasemie secundară prin migrarea potasiului intracelular. Se manifestă prin hipotensiune, slăbiciune, eventual, paralizie musculară, risc crescut de aritmii, în special la pacienții digitalizați. Se aplică tratament al cauzei; în cazurile grave, se administrează KCl în perfuzie intravenoasă.

• *Hipofosfatemia*

Condițiile de apariție ale hipofosfatemiei sunt rare: hemodialize zilnice la pacienții cu pericardită, abuz de chelatori de fosfați, în condițiile unei diete sărace în fosfați, bolnavi cu funcție renală normală, care sunt dializați pentru intoxicații cu otrăvuri sau litiu.

Hipofosfatemia produce disfuncție eritrocitară, leucocitară și trombocitară, afectarea sistemului nervos central, a mușchilor scheletici, a miocardului. Tratamentul constă în ingestia de alimente bogate în fosfor sau administrare de săruri de fosfor.

• *Hipercalcemia*

Poate surveni după ședințele de dializă cu ultrafiltrare crescută, ceea ce determină creșterea proteinelor plasmatice și creșterea fracțiunii de

calciu legate de proteine. Mai frecvent apare după folosirea unui dializat cu concentrație crescută de calciu la bolnavi care iau chelatori de fosfați sub formă de $CaCO_3$. Hipercalcemia este constant întâlnită la bolnavii cu intoxicație aluminică (aluminiul produce demineralizare osoasă cu ieșirea calciului din oase). Supradozajul de analogi ai vitaminei D_3 poate induce, de asemenea, hipercalcemie.

11. Contaminarea apei de dializă

O serie de substanțe pot contamina apa folosită pentru prepararea soluției de dializă.

D. COMPLICAȚII CRONICE ÎN HEMODIALIZĂ

Patologia bolnavului dializat cronic cuprinde elemente datorate evoluției îndelungate a uremiei (agravate, ameliorate sau nemodificate de dializă) alături de complicații specifice tratamentului prin hemodializă: cardiovasculare, gastrointestinale, pulmonare, neurologice și psihice, osteodistrofia renală, tulburări metabolice și endocrine, tulburări hematologice, dializă inadecvată, malnutriție. Aceste complicații au fost tratate pe larg în capitolul "Insuficiența renală cronică". Se vor prezenta câteva particularități importante ale complicațiilor cronice asociate hemodializei.

1. Complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza majoră de deces a dializaților cronic. În etiopatogenie sunt implicați, alături de factorii specifici uremiei, factori proprii hemodializei:

- creșterea întoarcerii venoase datorată fistulei arteriovenoase;
- evoluția hiperparatiroidismului secundar care determină calcificări vasculare și cardiace;
- dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice din timpul dializei;
- accelerarea progresiei aterosclerozei dializaților cronic;
- pericardita de dializă, endocardita.

2. Tulburările gastrointestinale

"Peritonita" uremică dispare după inițierea dializei. Mai frecvente sunt unele tulburări sau afecțiuni gastrointestinale:

- anorexie, greață, vărsături, în caz de subdializare;
- frecvența crescută a gastritei - cauzată de hipergastrinemie, de stresul în cursul dializei, de hipercalcemia din hiperparatiroidismul secundar avansat;
- frecvența crescută a diverticulozei colonice la dializații de cursă lungă, în special la pacienții cu polichistoză renală;
- sângerări gastrointestinale secundare heparinei sau produse de medicamente ce stimulează secreția acidă gastrică;
- ascită - cauzată de încărcarea volemică, uneori și de polichistoza hepatică;
- creșterea frecvenței angiodisplaziei;
- hemosideroza, mai frecventă datorită transfuziilor excesive și a terapiei marțiale.

În cazul sângerărilor gastrointestinale se face dializă fără heparină sau utilizând heparinarea regională; schema de tratament este cea folosită la pacienți cu funcție renală normală.

3. Modificările pulmonare

Modificările cuprinse sub termenul de „plămân uremic" dispar după inițierea hemodializei. Tulburări asemănătoare pot apărea datorită creșterii întoarcerii venoase, pericarditei, insuficienței cardiace congestive. Este de menționat frecvența crescută a infecțiilor respiratorii la dializați, precum și evoluția lor gravă.

4. Tulburări metabolice și endocrine

• *Metabolismul glucidic*

Hemodializa normalizează rezultatele testului hiperglicemiei provocate, restabilește rezistența țesuturilor periferice la insulină. Hipoglicemia este frecventă la dializați, dar rar este atât de gravă, încât să ducă la comă.

Inițierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte, rezistența periferică la insulină este restabilită (necesarul de insulină ar scădea), pe de altă parte, dializa normalizează în mare măsură timpul de înjumătățire plasmatic al insulinei (necesarul de insulină ar crește).

• *Metabolismul protidic*

Dializa duce la pierderea unor cantități variabile de aminoacizi la nivelul dializorului. Scăderea creatininei la un vechi dializat semnifică reducerea masei musculare, fiind un semn de prognostic nefavorabil și nu un indicator al dializei eficiente; semn de prognostic rezervat este și hipoalbuminemia, indicator al denutriției sau scăderii sintezei proteice.

• *Metabolismul lipidic*

Dislipidemia uremicilor este agravată prin HD; deși sunt epurați inhibitorii lipoproteinlipazei din serul uremic, prin membrana de dializă se pierd

HDL, iar heparina crește nivelul trigliceridelor serice. Ateroscleroza accelerată a dializaților este favorizată și de depunerile vasculare de săruri calcice, în cadrul hiperparatiroidismului secundar.

• *Funcția gonadală*, depresată datorită uremiei, cunoaște o revenire parțială la dializații tratați cu eritropoietină. La bărbați se obține o îmbunătățirea funcției sexuale, fără o creștere notabilă a valorilor testosteronului seric. La femei, menstrele pot reapărea și se normalizează prolactinemia; ciclurile sunt de obicei anoovulatorii, majoritatea hemodializatelor fiind infertile. În cazul apariției unei sarcini, aceasta este dusă rar la termen, rata avorturilor spontane fiind foarte crescută. La dializatele gravide este necesară intensificarea dializei și controlul strict al tensiunii arteriale și al volemiei.

• *Funcția tiroidiană* – reducerea nivelelor circulante de triiodotitonină și tiroxină, proprii uremiei, reprezintă un factor protector în metabolismul proteic.

• *Funcția adrenală* este ameliorată, în grade variabile, de tratamentul prin dializă. Reninemia poate fi normală, scăzută sau crescută; bolnavii dializați cu hiperreninemie datorată bolii de bază pot beneficia de tratament cu IEC.

• *Metabolismul vitaminic*

Datorită alterărilor funcționale ale sistemelor enzimatice, restricțiilor dietare și pierderilor la nivelul membranei de dializă, vitaminele hidrosolubile necesită suplimentări la bolnavii dializați. Vitaminele liposolubile – cu excepția vitaminei D – nu necesită administrări în afara aportului alimentar.

5. Tulburările hematologice din uremie se corectează doar parțial după inițierea hemodializei.

Etiopatogenia și tratamentul anemiei dializaților cronic sunt prezentate în capitolul "Insuficiența renală cronică". Inițierea hemodializei ameliorează funcția plachetară și tendința la sângerări. Acest efect benefic al dializei este contracarat de: utilizarea de heparină în cursul dializei (crește timpul de sângerare, poate induce trombocitopenie), administrarea de antiagregante plachetare.

6. Infecții virale la hemodializați

Markerii virali ai hepatitei B și C sunt mult mai frecvenți la dializați decât în populația generală, datorită tratamentelor injectabile, transfuziilor etc. Frecvent, hepatita virală acută are o evoluție anicterică, subclinică. Frecvența infecției HIV la dializați este comparabilă cu cea din populația generală.

7. Alte complicații la dializații cronic: amiloidoza de dializă (datorată acumulării β_2-microglobulinei), boala polichistică renală dobândită, demența de dializă etc.

E. NUTRIȚIA HEMODIALIZAȚILOR CRONIC

Aportul nutritiv al hemodializaților este adesea insuficient, datorită anorexiei care poate fi determinată de o serie de factori: toxinele uremice; tulburări gastrointestinale (ulcer peptic, gastrită sau esofagită), medicamente neplăcute bolnavului (chelatori de fosfați, suplimente de calciu), boli acute sau cronice supraadăugate (diabet zaharat, vasculite etc.), dezechilibre psihice sau emoționale (singurătate, depresie, sărăcie). Înaintea inițierii hemodializei, uremicilor li se prescrie de rutină o dietă hipoproteică și cu o cantitate mică de fosfați; aceste diete sunt și hipocalorice, epuizând rezervele nutriționale încă dinaintea intrării în dializă. După începerea dializei, mulți pacienți continuă dieta deficitară proteic și energetic.

Hemodializa în sine este o manevră catabolică datorită capacității membranelor dialitice de a stimula eliberarea de citokine, cum ar fi IL-1 care stimulează catabolizarea proteinelor din mușchi.

În timpul ședinței de hemodializă se pierd la nivelul membranei dializorului aminoacizi liberi (4-10 g/ședință) și oligopeptide (2-3 g/ședință).

Deficitul în vitamine hidrosolubile se poate accentua prin aport deficitar sau prin pierderi la nivelul dializorului, mai ales când se utilizează dializoare cu flux crescut.

1. Necesarul nutrițional al hemodializaților cronici.

• *Necesarul energetic* este egal cu al adultului normal, adică aproximativ 35-38 kcal/ kg/zi; bolnavii cu semne de malnutriție necesită un aport mai mare; la obezi aportul trebuie redus sub 35 kcal/kg/zi.

• *Necesarul de proteine* este minim 1g/kg/zi, optim 1,2 g/kg/zi, din care cel puțin jumătate trebuie să fie de valoare biologică mare (carne, ouă, pește).

• *Aportul de lipide* trebuie să asigure 30 - 40% din necesarul de calorii, cu o rație de acizi grași polinesaturați/saturați de 1; aportul de colesterol trebuie să fie sub 300 mg/zi.

• *Aportul de lichide* trebuie să fie egal cu diureza + maxim 500 ml pentru a acoperi pierderile in-

sensibile.

• *Aportul de sodiu* variază în funcție de pacient; reducerea aportului de sodiu (1-1,5 g/zi) este necesară la oligurici, hipertensivi, pacienții cu insuficiență cardiacă, bolnavii cu retenție lichidiană mare interdialitică.

• *Aportul de potasiu* trebuie limitat la pacienții cu diureză sub 500-700ml/zi.

• *Aportul de vitamine*

La majoritatea hemodializaților sunt necesare suplimente ale vitaminelor hidrosolubile:

- vitamina B_1 (tiamină) – 1,5 mg/zi;
- riboflavină – 1,8mg/zi;
- acid patotenic – 5mg/zi;
- vitamina B_6 (piridoxină) – 10mg/zi;
- vitamina B_{12} – 3mg/zi;
- vitamina C – 60mg/zi;
- acid folic – 1mg/zi;
- vitamina E – 15 UI/zi.

Vitamina A nu necesită suplimentare; deficiența de vitamina K apare rar; suplimentarea cu vitamina D este necesară (vezi capitolul "Osteodistrofia renală").

• Este necesară, de asemenea, și suplimentarea unor microelemente. Deficiența de fier apare frecvent datorită pierderilor oculte gastrointestinale, recoltărilor repetate pentru analize. Terapia cu eritropoietină scade rapid depozitele de fier prin creșterea eritropoiezei. Suplimentarea cu fier este necesară la toți hemodializații. Deficiența de zinc poate provoca disgeuzie și impotență la bărbați și trebuie corectată prin suplimente orale.

Respectarea dietei trebuie controlată periodic prin teste biochimice și antropometrice, riscul malnutriției fiind crescut la dializați. Cei mai folosiți markeri chimici ai malnutriției sunt: scăderea colesterolului seric sub 150 mg/dl, scăderea albuminei serice, scăderea transferinei serice < 2000 mg/l, scăderea prealbuminei serice < 0,3g/l. Se folosesc și markeri antropometrici de malnutriție: scăderea greutății corporale; scăderea indexului de masă corporală; scăderea pliului cutanat; greutate mai mică decât greutatea standard pentru persoane normale de aceeași vârstă și înălțime etc.

F. HEMODIALIZA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Indicațiile clasice ale terapiei de epurare extrarenală în insuficiența renală acută sunt:

• supraîncărcare hidrosalină: insuficiență cardiacă, edem pulmonar acut;

• acidoză metabolică severă (rezervă alcalină sub 15 mEq/L);

• azotemie severă (uree sanguină peste 200 mg/dl, creatinină sanguină peste 8 mg/dl);

• insuficiență renală acută hipercatabolică (creșterea uremiei cu mai mult de 70 mg%/zi și/sau a kaliemiei cu mai mult de 0,5 mEq/zi);

• kaliemie peste 7 mEq/L;

• encefalopatia uremică;

• pericardita uremică.

Hemodializa intermitentă este metoda cea mai folosită (cea mai accesibilă) pentru controlul hidroelectrolitic și acidobazic la pacienții stabili hemodinamic. Pentru a evita sindromul de dezechilibru de dializă, la începutul tratamentului se preferă ședințe zilnice de hemodializă, a câte 1,5-2 ore, astfel încât raportul uree sanguină postdializă/predializă să fie între 0,75-0,60. Riscul hemoragic crescut al pacienților cu insuficiență renală acută poate impune, de la caz la caz, folosirea anticoagulării regionale sau anticoagulare minimă sau abținerea de la anticoagulare a circuitului extracorporeal.

În funcție de etiologia insuficienței renale acute și de complicațiile apărute în cursul evoluției, se poate adapta compoziția standard a soluției de dializă: concentrație scăzută de potasiu sau fără potasiu (în hemolize, în rabdomiolize), soluții cu calciu scăzut (în sindroame de liză tumorală, rabdomiolize), soluții cu concentrație crescută de magneziu (la pacienții hiperalimentați parenteral), soluții cu concentrație crescută de clor (la bolnavii cu aspirație nazogastrică prelungită și alcaloză metabolică secundară), adăugarea de dextroză în soluția de dializă (ca aport nutritiv la pacienții hipercatabolici). La pacienții cu hipotensiune arterială se poate crește concentrația sodiului în dializat. La cei cu instabilitatea hemodinamică se preferă dializa cu bicarbonat celei cu acetat sau – dacă este disponibilă – una din tehnicile de epurare extrarenală continuă (hemodiafiltrare continuă arteriovenoasă sau venovenoasă).

Rezultatele tratamentului prin hemodializa

Datorită rezultatelor bune obținute în supraviețuirea și calitatea vieții bolnavilor cu IRC, hemodializa a cunoscut o dezvoltare continuă și a cuprins treptat, practic, toate țările lumii.

În anul 2001, un număr de 1.497.000 pacienți (240 pacienți/pmp) beneficiau de terapie de substituție renală, în lume (Australia și Noua Zeelandă neincluse în statistică). Dintre aceștia, 1.015.000 erau tratați prin hemodializă, 126.000 prin dializă peritoneală și 338.000 cu grefă renală (Moeller ș.a.). Prevalența cea mai mare se înregistra în Japonia, cu 1730 pacienți/pmp, urmată de SUA, cu

1.030 pacienți/pmp și Uniunea Europeană cu 520 pacienți/pmp. Prevalența în Europa era de 330 pacienți/pmp. Dintre țările europene, Portugalia și Italia aveau o prevalență a pacienților dializați de peste 700/pmp. În același timp, 15 țări din Africa și Asia înregistrau o prevalență de sub 10 pacienți/pmp.

În același an, 2001, în România erau tratați prin hemodializă 3.502 bolnavi și prin dializă peritoneală 770 bolnavi, în total 4.272 bolnavi, adică 194 pacienți/pmp. În anul 2003, numărul pacienților dializați din țara noastră a crescut la 5.600 (4.500 cu HD și 1.100 cu DP), iar pentru anul 2004 s-a prognosticat o creștere la 6.000 pacienți dializați, cu o prevalență de 273 pacienți/pmp.

În lume sunt în funcțiune peste 20.000 de centre de dializă, cu o medie de 50 pacienți/centru (Figura 41).

Numărul pacienților dializați crește permanent, ponderea celor care încep tratamentul fiind mai mare decât al celor care îl părăsesc prin transplant și deces. În hemodializă creșterea anuală este de 5-10% (în România 7%).

Supraviețuirea pacienților hemodializați este unul dintre criteriile de apreciere a rezultatelor terapiei prin hemodialize. Acumularea cunoștințelor științifice despre patologia bolnavului dializat, inclusiv a metodelor de prevenire și combatere a afecțiunilor specifice, ca și îmbunătățirea continuă a tehnicii hemodializei nu au dus, așa cum era de așteptat, la prelungirea duratei de supraviețuire. Aceasta pentru că, în paralel cu aceste progrese, accesibilitatea bolnavilor în program de dializă cronică a crescut mult. Pacienți care în urmă cu 15 – 20 de ani constituiau contraindicații absolute sau relative pentru includere în program de hemodializă cronică, cum sunt bolnavii cu vârste înaintate sau cu diabet zaharat, reprezintă în prezent majoritatea pacienților centrelor de dializă. Aceștia au cel mai adesea o patologie asociată, care reprezintă un factor major de risc de mortalitate. În **Tabelul XVI** este prezentată supraviețuirea pacienților hemodializați raportată de unele registre naționale în anii 90.

Tabelulul XVI: Supraviețuirea în hemodializă

Registrul	Autorul	Timpul (ani)	Supraviețuirea %
Australia	*Disney*, 1995	3	57
Canada	*Fenton* ş.a., 1997	5	36
Europa	*Mallik* ş.a., 1995	10	36
Italia	*Lupo* ş.a., 1994	5	54
Japonia	*Teraoka* ş.a., 1995	5	60
USA	*Held* ş.a., 1994	2	78,4

În prezent, mortalitatea anuală este de 22% în SUA și de 13-15% în Europa. Studiul randomizat HEMO, efectuat în perioada 1995 - 2001, pe 1846 de pacienți a constatat o mortalitate anuală de 16,6%. În țara noastră se înregistrează o mortalitate anuală de 12%, iar șansele de supraviețuire ale pacienților hemodializați sunt de 90,6% la un an și de 62,2% la 5 ani de la inițierea terapiei (Mircescu G.).

Calitatea vieții pacienților hemodializați este, în medie, bună. Terapia prin hemodialize iterative corect aplicată, adecvată pacientului, începută oportun (pacientul dispensarizat de specialistul nefrolog, cel puțin în ultimele 6 luni din etapa predialitică), la un pacient care respectă cu strictețe prescripțiile medicale, se soldează cu rezultate bune: stare generală bună, apetit normal, somn normal, halenă uremică absentă, valorile tensiunii arteriale normale sau controlabile cu medicație antihipertensivă, stare de nutriție optimă sau bună – determinată prin scorul obiectiv global al stării de nutriție – forță musculară adecvată vârstei.

Marea majoritate a celor tratați prin hemodialize iterative se reintegrează în viața de familie și chiar contribuie la unele activități. O minoritate prestează activitate profesională, unii similară cu cea de dinainte de începerea hemodializelor, alții în altă profesie, prin recalificare. O altă minoritate, cu recuperarea incompletă prin hemodializă, din cauza complicațiilor invalidante, ca de exemplu insuficiența cardiacă, are capacitatea de efort fizic redusă.

Pentru a controla eficacitatea hemodializei ,mulți cercetători consideră că aplicarea numai a indicelui de adecvare a hemodializei eKt/V_{uree} nu este suficientă și că alături de acesta trebuie incluși o serie de parametri de calitate a vieții pacientului. O parte dintre aceștia sunt cuantificabili, ca de exemplu produsul Ca x PO_4, viteza de conducere nervoasă, alții sunt subiectivi. Pentru parametrii subiectivi, există chestionare standardizate, ca de exemplu SF-36, care are o componentă de sănătate fizică –PC5- și o altă componentă de sănătate mentală – MCS (De Jonge ș.a.). Pe baza scorurilor rezultate din aplicarea acestor chestionare se pot face predicții de supraviețuire și, mai important, se pot lua măsuri de ameliorare a tratamentului.

Hemodializa, chiar bine efectuată, nu este o terapie care înlocuiește integral funcțiile rinichiului și după mai mulți ani de aplicare se soldează cu complicații serioase: arterioscleroză accelerată, boală osoasă renală, polineuropatie, tulburări ale metabolismului fosfo-calcic ș.a. Din această cauză este de dorit ca pacienții fără contraindicație de transplant renal să fie încurajați să se înscrie pe lista de așteptare pentru grefare renală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Arief A: Dialysis desequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. Kidney International, 45 (1994), pag. 629 - 635.

2. Arrigo G, Colasanti G, Rustici A, Bucci R, d'Amigo G: Optimization of haemodialysis frequency and duration. A computer simulation study, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13 (1998), supplement 6, pag. 31-35.

3. Balaskas EV, Oreopoulus DG: Uremic pruritus, Nephrol Dial Transplant 21, 1992.

4. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saubders, Philadelphia, 1996.

5. Ciocâlteu A: Heparinoterapia, editura Infomedica, București, 1999.

6. Ciocâlteu A.: Insuficiența renală cronică, editura ICTCM, București, 1994.

7. Ciocâlteu A: Nefrologie, editura Infomedica, București, 1997.

8. Ciocâlteu A: Nefrologie clinică pentru examenul de rezidențiat, editura Infomedica, București, 2000.

9. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, second edition, vol 3, Oxford University Press, 1998.

10. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995.

11. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby Year Book, 1995.

12. Kluthe R: Protein requirements in maintence hemodialysis. American Journal of Clinical Nutrition, 31 (1978), pag. 1812-1820.

13. Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G, Di Fillippo S, Bigi MC: Integrated diet and dialysis programme, Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13 (1998), supplement 6, pag. 132-139.

14. Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

15. Massry SG, Sellers AL: Clinical Aspects of Uremia and Dialysis, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.

16. Mitch WE, Klahr S: Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993.

17. Mitch WE, stein JH: Contemporary Issues in Nephrology, Churchill Livingstone Inc, New York, 1992

18. Ritz E, Koch M: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 21, 1993.

19. Romoșan I: Rinichiul – ghid de diagnostic și terapeutic, Editura Medicală, București, 1999.

20. Ronco C, Ghezzi M, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G: The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies, Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 13 (1998), supplement 6, pag. 3-10.

21. Saki M., Massry W. Therapy of Renal Diseases, Kluwer Academic Publishers, 1997.

22. Schrier RW: Manual of Nephrology, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

23. Tisher C. Craig, Wilcox S. Chirstopher: Nephrology & Hypertension, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

capitolul 18

DIALIZA PERITONEALĂ

David Cristiana, Scorojitu Alina, Voiculescu Mihai

Ca și hemodializa, **dializa peritoneală** este o metodă de epurare extrarenală ce realizează reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică a uremicului, fără a suplini funcțiile endocrine și metabolice ale rinichiului. De obicei, este utilizată în terapia bolnavilor cu insuficiență renală cronică în stadiul uremic, dar poate fi și o alternativă a hemodializei în unele cazuri de insuficiență renală acută. În cavitatea peritoneală se introduce periodic (de obicei de 4 ori pe zi în dializa peritoneală continuă ambulatorie) o soluție ce conține electroliți și diferite concentrații de glucoză (= soluția de dializă); se creează astfel o ascită artificială care este reînnoită - de obicei, de 4 ori pe zi în varianta continuă ambulatorie a dializei peritoneale (tehnica cea mai folosită). Schimburile au loc la nivelul membranei peritoneale – membrană care are o suprafață de 1,7-2m^2 – între sângele din interstițiul peritoneului și soluția de dializă.

Dializa peritoneală este o metodă mai „fiziologică“ decât hemodializa, schimburile între sângele din peritoneu și soluția de dializă fiind lente, dar continue; ea nu realizează modificările bruște de osmolaritate și volemie pe care le realizează, inevitabil, hemodializa. Este o dializă cu clearance scăzut: bolnavii corect dializați se mențin la valori ale retenției azotate echivalente cu cele ale unui pacient cu insuficiență renală cronică cu clearance de creatinină de 10 - 15 ml/min.

Principiile dializei peritoneale

Peritoneul acționează ca o membrană semipermeabilă imperfectă: este permeabilă pentru apă și substanțe cu greutate moleculară mică și puțin permeabilă, pentru solviți cu moleculă mai mare, impermeabilă pentru elementele figurate ale sângelui.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin **difuziune** și **convecție** – pentru substanțele cu greutate moleculară mică și electroliți – și prin **pinocitoză** – pentru moleculele voluminoase (proteinele).

• **Difuziunea** este procesul prin care solviții traversează membrana peritoneală în funcție de gradientele lor de concentrație: dinspre sânge în soluția de dializă (uree, creatinină, toxine uremice circulante etc.) sau în sens invers (anioni tampon). Procesul se oprește în momentul echilibrului dintre concentrația solvitului în sânge și în soluția de dializă; curbele de echilibare între plasmă și lichidul peritoneal arată că ureea este în echilibru după 4 ore de stază, ca și potasiul.

Rata transferului prin difuziune a solviților depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solvitul respectiv, de aria suprafeței de schimb (pacienții cu afecțiuni sau rezecții peritoneale vor avea o suprafață scăzută de schimb) și de gradientul de concentrație al solviților. Permeabilitatea membranei peritoneale pentru un anumit solvit depinde de greutatea sa moleculară, sarcina electrică și configurația moleculară; este bună pentru moleculele mici, intermediară – pentru moleculele mijlocii, substanțele cu greutate moleculară mare fiind transferate prin pinocitoză sau transport vezicular.

• **Convecția** este procesul prin care solviții traversează peritoneul în cadrul procesului de transport al apei. Rata convecției depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solviți și apă și se exprimă printr-un coeficient de selecție („sieving“ coefficient) care reprezintă raportul dintre concentrația solviților din ultrafiltrat și cea din plasmă. Este o caracteristică a diverșilor solviți; este cuprinsă între 0 (selecție totală a solvitului = membrana este impermeabilă pentru solvit) și 1 (lipsa selecției membranare = solviții traversează liber membrana peritoneală).

• **Ultrafiltrarea** – în cadrul dializei peritoneale – se realizează prin osmoză, agentul osmotic folosit fiind glucoza aflată în soluția de dializă în concentrații diferite (de exemplu 1,5 g/l, 2,5 g/l, 4,5 g/l); cu cât concentrația glucozei în soluția de dializă este mai mare, cu atât gradientul osmotic este mai mare și se extrage o vantitate mai mare de apă din sângele uremicului în soluția de dializă. Ultrafiltrarea este influențată și de alți factori: grosimea peritoneului (scleroza peritoneului limitează amploarea ultrafiltrării), vasomotricitate, hidratarea membranei peritoneale și volumul de soluție infuzat în cavitatea peritoneală. Amputări ale suprafeței de schimb peritoneal prin intervenție iterativă sau fenomene inflamatorii intraabdominale contribuie la pierderile de ultrafiltrare.

Transportul apei și al solviților în dializa peritoneală este modificat de absorbția realizată de către limfaticele cavității peritoneale. Deoarece transportul transperitoneal din dializa peritoneală se face prin interstițiu, ultrafiltrarea observată s-ar datora depășirii capacității de reabsorbție a limfaticelor din interstițiu (principala cale de absorbție a lichidului intraperitoneal este reprezentată de limfaticele subdiafragmatice); volumul ultrafiltrat este reprezentat de diferența dintre transportul transcapilar net și absorbția limfatică.

Calea de acces în dializa peritoneală

Introducerea soluției de dializă în cavitatea peritoneală necesită implantarea unui cateter construit special pentru dializă peritoneală.

• Există mai multe tipuri de catetere, atât pentru dializă cronică, cât și pentru dializă la pacienți cu insuficiență renală acută. Cel mai folosit este cateterul Tenckoff; acesta are trei segmente:

– un segment extern (la care se adaptează un set de transfer);

– un traiect subcutanat care are unul sau două manșoane de dacron; un manșon este situat la extremitatea cutanată a traiectului subcutanat iar cel de-al doilea la extremitatea peritoneală; aceste manșoane realizează în timp capsule fibroase ce asigură aderența la țesuturile adiacente, prevenind mobilizarea cateterului;

– o porțiune intraabdominală – dreaptă sau curbată – dotată cu perforații ce permit trecerea fluidului de dializă; vârful cateterului trebuie să se mențină în porțiunea declivă a cavității peritoneale (fundul de sac Douglas).

• Implantarea cateterului se face prin intervenție chirurgicală, cu anestezie locală; antibioterapia profilactică preoperatorie este necesară și se face cu gentamicină sau vancomicină. Tehnica chirurgicală cea mai folosită este cea a disecției: se face o incizie laterală la pe linia ombilicului sau – mai frecvent – sub aceasta; extremitatea inferioară este plasată în fundul de sac Douglas, manșonul intern se fixează la aponevroză, se străbate traiectul subcutanat oblic iar manșonul extern – imediat sub tegument. În prezent, se folosește din ce în ce mai frecvent introducerea prin chirurgie endoscopică a cateterului.

Îngrijirea postoperatorie se execută timp de două săptămâni de la intervenția chirurgicală. Pansamentul chirurgical poate fi lăsat intact timp de câteva zile, în cazul în care rămâne curat, apoi se practică pansare zilnică a plăgii. Inițierea optimă a dializei se face după 10 zile de la implantare (pentru a asigura un timp suficient de cicatrizare și a minimaliza riscul scurgerilor de lichid peritoneal la locul de implantare). În acest interval vor fi practicate lavaje cu volume mici (500-1000 ml) de soluție de dializă la care se adaugă heparină (500 UI/l) până la clarificarea fluidului extras. Durerea abdominală provocată de primele schimburi de fluid este relativ frecventă, dispare cu timpul și nu i se atribuie semnificație patologică.

Îngrijirea locului de ieșire se face zilnic (în caz de infecție, de mai multe ori pe zi) prin: curățarea cu apă și săpun bactericid sau soluții iodate (povidone-iodine), uscare după curățarea cu dezinfectant, pansament pentru imobilizare și protecție. Aspectul sănătos al locului de ieșire se caracterizează printr-o colorație normală a tegumentului, fără cruste, indurație, supurație sau durere.

Complicații legate de cateter:

a. Mecanice:

• migrarea extremității cateterului din fundul de sac Douglas; se poate remite spontan sau necesită repoziționare prin intervenție chirurgicală;

• obstrucția cateterului determină drenaj inadecvat sau absent al fluidului; cauze posibile:

– cheaguri sanguine sau de fibrină; necesită lavaje repetate cu ser heparinat, iar, în caz de eșec, dezobstrucția endoscopică a cateterului;

– obstrucția cauzată de epiploon; necesită omentectomie;

– cauze rare: colonizare fungică (tratamentul antifungic este adesea ineficient și este necesară extragerea cateterului), obstrucție prin franjurile trompei uterine, litiază de cateter, fracturarea cateterului;

• perforarea organelor interne: intraoperator (vezică urinară, intestin) sau postoperator (intestin, splină);

• scurgeri ale lichidului peritoneal – pot avea diverse localizări:

– locul de ieșire a cateterului; este necesară întreruperea temporară a dializelor sau dialize în clinostatism și cu volume reduse, cu administrarea de antibiotic intraperitoneal (asociază frecvent infecții); dacă nu se rezolvă, impun intervenție chirurgicală;

– la nivelul manșonului intern – se rezolvă prin suturarea manșonului intern la mușchiul drept abdominal;

– la nivelul herniilor preexistente; este necesară corecția chirurgicală a herniei și hemodializă în perioada postoperatorie;

– vaginale: scurgeri apoase, datorate eroziunii produse de cateter la nivelul Douglas-ului sau de scurgerea prin trompe (corectată prin ligaturarea trompelor);

– toracice – se produce hidrotorax acut - frecvent de partea dreaptă (lichidul ajunge în cavitatea pleurală pe pe calea limfaticelor diafragmatice sau a discontinuităților diafragmatice); impune întreruperea temporară a dializei peritoneale; resorbția poate fi spontană sau sunt necesare intervenții chirurgicale: pleurodesis, suturarea diafragmului la locul discontinuităților; în caz de eșec se trece pe hemodializă.

b. Infecții de cateter:

• infecția locului de ieșire; se poate remite prin antibioterapie sau evoluează către infecția traiectului subcutanat;

• infecția tunelului subcutanat – evoluează frecvent către peritonită.

Germenii cauzali cei mai frecvenți sunt stafilococul auriu, stafilococul epidermidis, bacilul piocianic; sunt necesare culturi de la locul infecției. Tratamentul se începe – fără a se aștepta rezultatele antibiogramei – cu antibiotice antistafilococice per os; ulterior antibioterapia se modifică în funcție de antibiogramă. Local, sunt necesare următoarele măsuri: curățire cu dezinfectante (pavidone-iodine, hipoclorit de sodiu, clorhexidină), comprese cu soluție salină hipertonă, nitrat de argint, unguente cu antibiotice. Uneori sunt necesare intervenții chirurgicale minore: îndepărtarea manșonului extern, lavajul și curățirea tunelului subcutanat (excizia țesutului de granulație). Nereușita acestor metode de tratament impune extragerea cateterului.

Indicațiile și contraindicațiile dializei peritoneale

• *Alegerea metodei de epurare extrenală* – hemodializă sau dializă peritoneală – aparține pacientului, după ce acestuia i se vor fi prezentat avantajele și dezavantajele fiecărui tip de tratament. Hemodializa era în trecut metoda cea mai folosită. Tot mai mulți pacienți optează în prezent pentru dializă peritoneală, datorită avantajelor sale – în special independența relativă de spital: în lipsa complicațiilor, dializații peritoneal sunt dispensarizați lunar, în timp ce hemodializații vin în centrul de dializă de 3 ori pe săptămână. Clinicianul trebuie să hotărască dacă există contraindicații absolute pentru una din metode și/sau dacă pentru pacient este preferabilă sau posibilă una din metode (tabel V - Indicațiile dializei peritoneale, comparativ cu ale hemodializei).

Orientarea către dializă peritoneală este de dorit la anumite categorii de pacienți fie din cauza dificultăților de tehnică, fie datorită riscurilor majore ale hemodializei sau disconfortului acestei practici. Diabeticii sunt primii candidați pentru dializă peritoneală, din cauza dificultăților de obținere a unui abord vascular și datorită riscului de hemoragie intraoculară prin jocurile hemodinamice și heparinizarea din cursul hemodializei. Dializa peritoneală este preferată hemodializei și la copii – care necesită independență de spital pentru desfășurarea procesului educațional și la vârstnici – care se deplasează cu dificultate. Bolnavii cu patologie cardiovasculară severă suportă cu dificultate modificările hemodinamice bruște din cursul ședințelor de hemodializă și li se recomandă frecvent dializa peritoneală ca metodă preferențială. Alți pacienți cu indicație de dializă peritoneală sunt:

– pacienți infectați cu virusuri hepatitice sau HIV, care reprezintă în hemodializă un risc major pentru personal și pentru ceilalți pacienți;

– bolnavi cu domiciliul situat la distanță mare de un centru de dializă;

– bolnavi cu perspectivă apropiată de transplant renal.

• *Avantajele dializei peritoneale* sunt multiple. Menține parametrii biomorali (uree, creatinină, electroliți) la valori constante, fără variațiile bruște hemodinamice și hidroelectrolitice ale hemodializei. Deteriorarea funcției renale este mai lentă la dializații peritoneal, comparativ cu hemodializa (lipsesc jocurile hemodinamice cu efect negativ

pe vascularizaţia glomerulară). Se realizează un mai bun control al anemiei (lipsesc pierderile sanguine la nivelul dializorului şi circuitului extracorporeal, lipsesc sângerările oculte datorate heparinizării); terapia cu eritropoietină se face subcutanat, în două prize pe săptămână. Amiloidoza de dializă se consemnează cu incidenţă şi amplitudine reduse faţă de hemodializă, datorită unei mai bune epurări a β_2 microglobulinei. Pacientul are libertate de mişcare, lucru important pentru pacienţii inseraţi în viaţa socială şi profesională. Statusul nutriţional al dializaţilor peritoneal este mai bun decât la hemodializaţi.

Durata de funcţionare a membranei peritoneale este, în medie, de 4 – 5 ani, după care apare

TABEL I: Indicaţiile dializei peritoneale comparativ cu hemodializa

MEDICALE	*DEMOGRAFICE*	*PSIHOSOCIALE*
ABSOLUTE		
➢Imposibilitatea accesului vascular	➢Vârsta 0-5 ani	➢Centru de hemodializă la distanţă mare
➢Probleme transfuzionale		
➢Menţinerea funcţiei renale reziduale		➢Preferinţa pacientului
➢Insuficienţă cardiacă refractară		➢Necesitate de autonomie
CURENTE		
➢Diabet zaharat	➢Orice vârstă	➢Viaţă activă
➢Boală cardiovasculară	➢Ambele sexe	➢Program variabil
- angină	➢Toate rasele	➢Călătorii
- boală valvulară	➢Fobie de injecţii	
- aritmii		
- proteză valvulară		
➢Anemie (simptomatică sau dependentă de transfuzii)		
➢Infecţie HIV		
➢Tulburări hemoragipare		
➢Hepatită		
➢Boală vasculară periferică		
➢Hemosideroză		
RELATIVE		
➢Obezitate	➢Azil	➢Depresie severă
➢Boală polichistică hepatorenală	➢Dependenţă de droguri	
➢Diverticulită	➢Nevoie de asistenţă;	
➢Lombalgie cronică		
➢Hernie recurentă		
➢Intervenţii chirurgicale multiple pe abdomen		
➢Cecitate		
➢Deficit de manualitate		
➢Sclerodermie		
➢Terapie steroidă		
➢Pancreatită cronică recurentă		
➢Lupus eritematos sistemic		
➢Rinichi polichistici		
DISCUTABILE		
➢Malnutriţie	➢Lipsa de domiciliu	➢Statut social precar
➢Aderenţe abdominale	➢Transplant peste 1 lună	➢Complianţă scăzută
➢Stomă abdominală		➢Demenţă
➢Hernie hiatală, reflux gastroesogagian		
➢Gastropareză diabetică severă		
➢Hipertrigliceridemie severă		

scleroza; după această perioadă, trebuie luată în considerare trecerea pe hemodializă sau efectuarea transplantului renal.

TABEL II: Contraindicațiile dializei peritoneale

ABSOLUTE		
MEDICALE	*DEMOGRAFICE*	*PSIHOSOCIALE*
➢Boală inflamatorie intestinală severă		➢Sindrom depresiv sau psihotic activ
➢Diverticulită activă		➢Intelect redus
➢Boală ischemică		
➢Abces abdominal		
➢Transport transperitoneal redus		
➢Fibroză sau rezecție peritoneală > 50 %		

Compoziția soluției de dializă

Soluțiile pentru dializă peritoneală sunt soluții apoase sterile ce conțin electroliți, substanțe tampon și glucoză (tabel VII). Majoritatea producătorilor fabrică minim 3 variante de soluții ce conțin concentrații standard de glucoză care se folosesc în funcție de nivelul de ultrafiltrare dorit (exemplu: 1,5 g/dl, 2,5 g/dl, respectiv 4,25 g/dl sau 1,36 g/dl, 2,26 g/dl, respectiv 3,86 g/dl). Ca și pentru hemodializă, pentru dializă peritoneală se pot face modificări ale concentrației electroliților din soluției de dializă: soluții cu potasiu mai mic sau deloc, cu calciu mai mare sau mai mic etc. – în funcție de constantele biologice ale pacientului.

TABEL III: Compoziția soluției de dializă peritoneală

	mmoli/l	*g/dl*
Glucoză		1,5 - 2,5 – 4,25
K	0 - 2	
Na	132 - 134	
Ca	1,25 - 1,75	
Mg	0,25 - 0,75	
Cl	95 – 106	
Lactat	35 – 40	

Tipuri de tehnici de dializă peritoneală; stabilirea „dozei" de dializă

Prescripția completă pentru metoda de dializă peritoneală trebuie să hotărască:

• Modalitatea schimburilor: intermitentă (tratament periodic) sau continuă (24h/zi, 7 zile/săptămână);

• Metoda de dializă: manuală (efectuată de către pacient) sau automată (efectuată cu ajutorul unei mașini de dializă);

• Volumul schimburilor;

• Compoziția soluțiilor.

Stabilirea metodei optime de tratament se face în funcție de calitățile membranei peritoneale a pacientului (capacitate de difuziune, de ultrafiltrare etc.) apreciată cu ajutorul unor teste speciale. Cel mai utilizat în practică este testul echilibrării peritoneale (TEP).

• Modalitatea schimburilor

1) Dializa peritoneală în regim intermitent este indicată pacienților cu funcție renală reziduală și/sau capacitate bună de transport peritoneal. Există mai multe variante:

– DAPD – daytime ambulatory peritoneal dialysis (dializa peritoneală ambulatorie diurnă) – realizează schimburi de câte 3-4 ore, pe durată de 12-16 ore zilnic. Noaptea nu se fac schimburi;

– IPD – intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă) – schimburi efectuate de o mașină, 20h x 2/săptămână, cu 40-60 l soluție; în rest, cavitatea peritoneală rămâne goală; este rar utilizată, ca supliment pentru CAPD;

– NIPD – nightly intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă nocturnă) – se fac schimburi cu ajutorul unei mașini, timp de 8-12 ore în cursul nopții, cu 15-20 l soluție; uneori se adaugă 1 sau 2 schimburi în cursul zilei, cu volume mici.

2) Dializă peritoneală în regim continuu:

– CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ambulatorie) – implică trei schimburi manuale în cursul zilei și unul noaptea; fiecare vehiculează câte 2 l lichid; schimbul de noapte este realizat cu glucoză hipertonă, pentru a preveni absorbția masivă de lichid la o staționare prelungită a soluției de dializă. Este utilizată ca metodă de dializă la pacienții cu rată medie de echilibrare peritoneală;

– CCPD – continous cyclic peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ciclică) – se fac trei schimburi în cursul nopții, cu ajutorul unei mașini și se lasă lichidul în peritoneu pentru 14-16 ore în cursul zilei. Este preferată la copii, bătrâni și adulți cu funcție reziduală renală mică.

• **Metoda de dializă**

1) Manuală

Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD) constă în infuzarea manuală, sub influența gravitației, a lichidului de dializă în cavitatea peritoneală și drenajul gravitațional al acestuia după perioade de timp variabile. La începutul unei ședințe (care durează în medie 35-40 minute), pacientul conectează sistemul de transfer atașat permanent de cateter la un conector legat simultan de două pungi: una goală, în care se va elimina fluidul existent în abdomen și una plină, al cărei conținut va fi introdus în cavitatea abdominală. După conectare, lichidul din cavitatea peritoneală (lăsat de la ședința precedentă) este evacuat; după evacuarea completă, se spală circuitul, apoi se introduce soluție nouă de dializă. În medie, se fac 4 schimburi pe zi a câte 2 litri/schimb dar, în funcție de calitățile membranei peritoneale (apreciate prin TEP) se pot face modificări ale frecvenței și volumului schimburilor.

2) Automată

Schimburile se realizează cu ajutorul unor mașini (cyclers) ce funcționează pe principiul de pompă.

• **Volumul schimburilor și frecvența lor**

Regimul standard pentru CAPD utilizează 4 schimburi/zi a 2 l fiecare. În funcție de caracteristicile pacientului, volumele și timpul de staționare al soluțiilor sunt individualizate. Factorii luați în calcul la prescrierea volumelor și a frecvenței de dializă peritoneală sunt:

– caracteristicile pacientului: greutate, înălțime, suprafața corporală;
– dietă;
– funcția renală reziduală;
– caracteristicile membranei peritoneale apreciate prin TEP;
– clearance-ul ureei și creatininei

• **Compoziția soluțiilor** va fi stabilită în funcție de câștigul ponderal și parametrii biochimici.

Creșterea în greutate prin retenție hidrosalină va necesita folosirea de soluții hipertone pentru a obține o ultrafiltrare mai mare. Concentrația electroliților poate fi modificată, după cum am specificat și mai sus.

Aprecierea eficacității dializei peritoneale

Se folosesc mai mulți parametrii pentru aprecierea eficienței dializei:

– creatinina serică mai mică 12-15 mg%;
– valori normale ale electroliților serici: Ca, Mg, bicarbonat;
– albuminemie normală (indicator al stării de nutriție);
– clearance-ul fracționat al ureei în funcție de volumul său de distribuție – Kt/V (în care K = clearance-ul ureei la nivelul membranei peritoneale, t = durata tratamentului și V= volumul de distribuție al ureei) - optim între 1,9 -2,3;
– clearance-ul de creatinină;
– menținerea greutății uscate.

Efecte nedorite ale terapiei prin dializă peritoneală:

Bioincompatibilitatea soluțiilor pentru dializa peritoneală este rar înregistrată și necesită trecerea pacientului pe hemodializă.

Mai frecvent, se observă efectele volumului soluției infuzate în cavitatea peritoneală. Creșterea presiunii intraabdominale mărește riscul herniilor, disfuncțiilor cardio-pulmonare, hemoroizilor, scurgerilor de dializat. Se poate produce alterarea funcțiilor respiratorii - reducerea capacității reziduale, mai rar a capacității vitale. Introducerea unei cantități de fluid în cavitatea abdominală poate avea și consecințe hemodinamice: scăderi ale capacității de umplere diastolică, hipertrofia de sept și/sau hipertrofia concentrică a ventricului stâng. Este afectată, de asemenea, fiziologia naturală a peritoneului (a secreției de surfactant) și fluxul fiziologic al fluidului peritoneal (cei 50 ml de fluid cu fagocite macrofage, imunoglobuline și complement ce se găsesc în mod normal în cavitatea peritoneală asigurând lubrifierea viscerelor abdominale și efectul bactericid).

Sunt descrise o serie de consecințe metabolice:

– pierderi proteice (între 5-12 g/24h) datorate permeabilității crescute a peritoneului;
– pierderi de aminoacizi (circa 2 g/zi);
– încărcarea cu glucoză, prin absorbția peritoneală a 100-200 g/24h, poate duce la dezvoltarea unui diabet insulino-dependent;
– hipertrigliceridemia (prin sinteza crescută din glucoza absorbită) accentuează ateroscleroza accelerată a uremicilor;
– pierderi de vitamine – B1, B6, acid folic, vitaminele C și D.

Dializa peritoneală se poate solda cu unele manifestări digestive specifice: scăderea apetitului bolnavilor dializați peritoneal poate combina ca etiologie hiperglicemia constantă și dializa insuficientă.

Cantitatea mare de reziduuri rezultate în urma schimburilor poate reprezenta un factor de poluare ecologică.

Complicațiile dializei peritoneale

• **Dializa ineficientă** poate fi datorată deteriorării funcției renale restante, fără ajustarea com-

pensatorie a regimului de dializă, nerespectării numărului și tehnicii schimburilor sau alterării capacității de transport peritoneal. Imposibilitatea rezolvării acestor probleme impune transferul pacientului pe hemodializă.

• **Malnutriția** poate fi determinată de:
– anorexia datorată subdializării, cu scăderea aportului proteic;
– pierderile de aminoacizi și proteine în dializat;
– peritonite (accentuează pierderile proteice prin soluția de dializă) sau alte stări hipercatabolice.

• **Insuficiența de membrană** se manifestă prin semne care atestă pierderea capacității de ultrafiltrare (semne de încărcare lichidiană) și semne de dializă insuficientă. Printre cauze se enumeră: peritonite repetate cu sclerozare a membranei, aderențe peritoneale, absorbția limfatică excesivă. TEP reprezintă principala metodă de diagnosticare. Necesită transferul pacientului pe hemodializă.

• **Complicațiile cardiovasculare** reprezintă cauza principală de deces. Deși se obține o mai bună stabilitate hemodinamică și un mai bun control al HTA, hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia frecvente la dializații peritoneal accentuează progresia aterosclerozei sistemice. IVS apare la hipertensivi sau la pacienți cu ultrafiltrare insuficientă. Tulburările de ritm datorate diselectrolitemiilor sunt mai rare decât la hemodializați. Pot apărea sincope reflexe la primele infuzii de soluție de dializă ce pot fi prevenite prin administrarea de antimuscarinice. Pierderile cronice de sodiu în dializat, asociate cu restricție inadecvată de sare în dietă pot duce la hipotensiune cronică, în special la diabeticii cu neuropatie autonomă.

• **Alte complicații:**
– dureri lombare persistente;
– obezitate;
– amiloidoză - prin creșterea nivelului seric al beta2-microglobulinei;
– boala polichistică renală dobândită;
– sleep-apneea;
– stări hiperosmolare;

• **Peritonitele**

Sunt cele mai frecvente și grave complicații ale dializei peritoneale; reprezintă principala cauză de spitalizări repetate și de trecere pe hemodializă. În SUA, incidența peritonitelor este, în medie, de 1 episod la 2 ani. Peritonitele determină – prin inflamația membranei peritoneale – creșterea pierderilor de proteine și aminoacizi în fluidul de dializă, scăderea capacității de ultrafiltrare; recăderile sau reinfecțiile frecvente duc la sclerozarea peritoneului și dializă ineficientă, impunându-se trecerea pe hemodializă.

– În *etiopatogenia* peritonitelor (tabel VIII) sunt implicați cel mai frecvent germeni gram pozitivi (stafilococi, cel mai adesea) cu punct de plecare cutanat sau germeni gram negativi cu punct de plecare intestinal (infecții transluminale). Mai rar, sunt implicați anaerobi, fungi sau bacilul Koch ajunși la nivel peritoneal pe cale hematogenă sau ascendentă (de la nivel genital la femei). Peritonitele sunt, de obicei, monomicrobiene; evidențierea unei peritonite polimicrobiene obligă la căutarea unei perforații intestinale drept cauză.

TABEL IV: Etiopatogenia peritonitelor

Calea de pătrundere	*Microorganism*	*Frecvență (%)*
Transluminală	Staphilococcus epidermidis Acinetobacter	30 – 40 %
Periluminală	Staphilococcus epidermidis Staphilococcus aureus Pseudomonas Fungi (Candida, Fusarium)	20 – 30 %
Transluminală	Germeni Gram negativi Anaerobi (bacterioides fragilis)	25 – 30 %
Hematogenă	Streptococi B. Koch	5 – 10 %
Ascendentă	Fungi Anaerobi Lactobacili	2 – 5 %

– *Diagnosticul pozitiv* al peritonitelor cuprinde semne și simptome de inflamație peritoneală: durere abdominală difuză, sensibilitate la decompresie, febră; mai rar apar anorexia, greața, dificultățile de drenaj. Lichidul evacuat din cavitatea peritoneală este tulbure, cu peste 100 celule/mm^3, din care peste 50% neutrofile. Această ultimă condiție exclude alte cauze ale tulburării dializantului (eozinofilie; contaminare cu sânge, fibrină, limfă; inflamații intestinale). Celularitatea normală a lichidului peritoneal este situată sub limita de 50 de celule/mm^3, majoritatea fiind macrofage și monocite. Pentru precizarea completă a diagnosticului este necesară identificarea germenilor prin

colorații Gram sau culturi din lichidul peritoneal.

– *Diagnosticul diferențial* se face cu alte cauze de tulburare a lichidului peritoneal. Eozinofilia peritoneală este asimptomatică, cu culturi negative și are etiologie probabil alergică; se remite spontan sau după administrare de hemisuccinat de hidrocortizon intraperitoneal, în câteva zile. Prezența de sânge sau fibrină în lichidul peritoneal sau contaminarea limfatică pot preta la confuzie cu peritonita; examenul citologic este definitoriu pentru diagnostic. Lichidul peritoneal poate fi turbid/tulbure – fără a fi infectat – în toate cazurile de inflamații intestinale(colecistite, pancreatite, apendicite, salpingite) sau în diareea severă.

– *Tratamentul* peritonitelor impune, în primul rând, creșterea frecvenței schimburilor pentru a reduce timpul de staționare a lichidului în peritoneu. Este necesară prelevarea imediată a probei de lichid, cu sau fără exsudat de la nivelul locului de ieșire și efectuarea de culturi, antibiogramă, colorații Gram. Până la obținerea rezultatelor se începe tratamentul cu un antibiotic sau cu asocieri de antibiotice cu spectru cât mai larg.

După aflarea rezultatelor (la 24 - 48 de ore din momentul 0 al diagnosticului de peritonită), tratamentul se va modifica în funcție de germenele izolat (tabele 9 și 10):

– germeni Gram (+): vancomicina 2 doze a 2 g intraperitoneal, la interval de 7 zile;

– germeni Gram (-) sau culturi sterile: ceftazidime (încărcare 500 mg/l, întreținere 125 mg/l) + vancomicina (o doză de 2 g intraperitoneal); alternativă: gentamicină (4 - 8 mg/l) + vancomicina o singură doză de 2 g intraperitoneal;

– fungi: flucytosine (încărcare cu 2000 mg p.o., întreținere 1000 mg/zi p.o.).

Antibioterapia va dura încă 5-7 zile după ce fluidul peritoneal a devenit clar sau după obținerea primei culturi negative; în infecții grave se poate ajunge la 21, chiar 28 de zile de tratament. În cazurile severe antibioterapia intraperitoneală poate asocia tratament sistemic: de exemplu, în infecțiile cu stafilococ auriu se adaugă rifampicină; în peritonitele cu piocianic, ticarcilină sau piperacilină parenteral. Lipsa de răspuns la tratament sau recăderea după 2 săptămâni de la încetarea antibioterapiei reprezintă indicații de îndepărtare a cateterului. După extragerea cateterului infectat se recomandă o perioadă de 2-3 săptămâni de pauză până la implantarea unui nou cateter peritoneal, timp în care pacientul va fi hemodializat pe cateter venos central.

TABEL V: Terapia antimicrobiană în peritonite

Microorganism	Medicație
Bacterii Gram pozitive	Cefalosporine gen. a 3-a IP sau vancomicină IP
Bacterii Gram negative	Aminoglicozidă singură sau asociată cu cefalosporine gen. a 3-a IP
Floră mixtă (perforație intestinală în observație)	Cefalosporine gen. a 3-a IP sau Vancomicină (sau ampicilină) + aminoglicozide+ metronidazol (sau clindamicină)
Nu se evidențiază germeni la colorația Gram	Cefalosporine gen. a 3-a IP sau Vancomicină + aminoglicozide
Fungi	Amfotericină i.v. sau IP sau fluconazol IP

IP = intraperitoneal

– *Profilaxia peritonitelor*

Cea mai importantă metodă de prevenție este respectarea întocmai a tehnicii corecte de dializă: mediu igienic, dezinfectarea suprafețelor înaintea fiecărui schimb, respectarea procedurii de de schimb și îngrijirea corectă a locului de ieșire al cateterului.

Nu se practică antibioterapie profilactică decât în următoarele situații:

– înaintea inserției cateterului: vancomicina 500 mg i.v.;

– după intervenții stomatologice: penicilină;

– după colonoscopie: orice antibiotic cu spectru pe germeni gram negativi;

– la purtătorii nazali de stafilococ: rifampicină oral.

Nutriția pacienților dializați peritoneal

La inițierea dializei, majoritatea pacienților au un grad variabil de malnutriție proteincalorică. Dieta dializaților peritoneal trebuie să țină seama de faptul că, prin dializat, se pierd proteine și aminoacizi; circa 5-15 g aminoacizi se pierd zilnic (pierderi aproximativ egale cu cele prin hemodiali-

***TABEL VI: Dozele indicate de antimicrobiene în terapia peritonitelor pacienților dializați peritoneal** (administrare intraperitoneală cu excepția situațiilor specificate)*

Antibiotic	Doza de încărcare/pungă de 2 L	Doză de întreținere
Cefazolin	500 mg o dată pe zi	125-250mg/L
Tobramicină	0,6mg/Kg	0,6mg/kg o dată pe zi
Gentamicină	0,6mg/kg	0,6mg/kg o dată pe zi
Cefuroximă	1g	125-250mg/L
Cefotaximă	2g	250mg/L
Ceftazidimă	1g	125mg/L
Aztreonam	1g	250mg/L
Fluconazol	150mgIP	150mg la 2 zile
5-flucytosine	2g p.o.	1g/zi p.o.
Ciprofloxacin	500mg p.o.	750mg/12 p.o.; 25mg/L
Amfotericină	nerecomandată	1-4mg/L, 30mg/zi i.v.
Miconazol	200mg	50-100mg/L
Imipenem	0,5-1 g	50-100mg/L
Metronidazol	500mg i.v.	500mg i.v. la 8 ore
Isoniazida	300mg p.o.	300mg/zi p.o.
Rifampicină	600mg p.o.	600mg/zi p.o.

ză). Pierderile de proteine sunt constante și independente de protocolul dializei; în timpul episoadelor de peritonită pierderile de proteine se accentuează considerabil. Absorbția glucozei din dializat și distensia peretelui abdominal poate produce anorexie; de aceea, se recomandă evitarea schimburilor înaintea meselor și, dacă anorexia persistă, mesele să fie servite numai după drenarea dializatului din cavitatea abdominală.

• Necesarul nutrițional al dializaților peritoneal

– aport energetic: 35-45 kcal/kg/zi (inclusiv caloriile rezultate din glucoza absorbită, variabilă de la individ la individ și putând reprezenta între 15-30% din aportul total energetic). Trebuie reținut că absorbția continuă de glucoză din dializat poate duce la obezitate, hipertrigliceridemie; la acești pacienți se pot folosi ca agenți osmotici, în loc de glucoză, aminoacizi.

– aport proteic de 1,2g/kg/zi din care aproximativ 50% de înaltă valoare biologică.

– 35% din calorii sunt furnizate de hidrocarbonate; restul de energie nonproteică este dată de lipide cu raportul acizi grași polinesaturați / acizi grași saturați = peste 1,5.

– aportul de calciu și fosfați (vezi sub capitolul „Osteodistrofia renală“).

– potasiu: 60-80 mmol/zi.

– vitaminele hidrosolubile trebuie suplimentate pentru a compensa piederile prin soluția de dializă: vitamina B6: 5-10 mg/zi, vitamina B1 10-40mg/zi, acid folic 1 mg/zi, vitamina C: 100 mg/zi; suplimentarea cu vitamine liposolubile nu este necesară cu excepția vitaminei D (vezi capitolul „Osteodistrofia renală“); administrarea de vitamină A este contraindicată datorită riscului de toxicitate.

Controlul dietei și depistarea semnelor de malnutriție se fac în maniera descrisă în capitolul „Hemodializa“.

Dializa peritoneală la diabetici

Reprezintă metoda de supleere renală preferată la uremicii diabetici datorită avantajelor pe care le prezintă în comparație cu alte tehnici:

– posibilitatea de a administra insulina intraperitoneal;

– control eficient al valorilor presiunii arteriale;

– menținerea unei balanțe hidroelectrolitice echilibrate;

– abordul peritoneal ușor de realizat - comparativ cu accesul vascular dificil la acești bolnavi;

– avantaje socio-economice – mobilitatea bolnavilor și independența lor față de centrul de dializă.

• *Avantaje ale dializei peritoneale în comparație cu hemodializa:*

– stabilizarea sau chiar regresia complicațiilor oculare (lipsa jocurilor presionale intravasculare la nivelul retinei);

– păstrare pentru un timp mai lung a funcției renale reziduale (evitarea variațiilor presionale mari la nivelul capilarelor glomerulare, precum și a interacțiunii dintre sânge și membrana de dializă – din care rezultă eliberare de citokine nefrotoxice).

Dializa peritoneală la copii

Metoda indicată cu predilecție pentru supleerea funcției renale la copii este CAPD, datorită simplității sale și avantajelor sociale și medicale pe care le oferă:

– abord facil, comparativ cu accesul vascular dificil la vârste mici;

– simplitatea manevrei, comparativ cu dificultățile tehnice din hemodializă;

– posibilitatea realizării dializei peritoneale la domiciliu.

• *Caracteristici fiziologice peritoneale specifice la copii:*

– suprafață dublă peritoneală, raportată la unitatea de suprafață corporală;

– capacitate netă de ultrafiltrare inferioară adultului (datorată absorbției limfatice superioare);

– rate superioare de absorbție a glucozei (prin suprafață peritoneală proporțional mai mare pe unitatea de suprafață corporală).

Prescripția pentru CAPD la copii se face folosind un TEP cu o tehnică ce diferă de cea a adultului.

BIBLIOGRAFIE

1. Alpert M, Hunting J, Twardowski Z, Khanna R, Nolph K: CAPD and the heart.Peritoneal dialysis International, 15 (1991), pag. 6 - 11.

2. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saubders, Philadelphia, 2005.

3. Ciocâlteu A.: Insuficiența renală cronică, editura ICTCM, București, 1994.

4. Ciocâlteu A: Nefrologie, editura Infomedica, București, ed. a 2-a, 2001.

5. Ciocâlteu A: Nefrologie clinică pentru examenul de rezidențiat, editura Infomedica, București 2000.

6. Ciocâlteu A, Rădulescu D: „Refluxul vezicoureteral. Nefropatia de reflux“, Revista Medicală Națională, vol. II, nr. 6/ 1998 .

7. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, second edition, Oxford University Press, 1998.

8. Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992.

9. Flannagan MF, Hochstetter LA, Langhold D, Lim V: CAPD catheter infections; diagnosis and treatment. Peritoneal Dialysis International, 14 (1994), pag. 248-254.

10. Haraldsson B, Broms E, Johansson AC: How to evaluate and optimize peritoneal dialysis treatment, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13 (1998), supplement 6, pag. 112-117.

11. Harty J, Gokal R: Nutritional status in peritoneal dialysis. Journal of Renal Nutrition, 5 (1995a), pag. 2-10.

12. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995.

13. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby Year Book, 2003.

14. Keane WF: CAPD peritonitis treatment recomandations 1993 update. Peritoneal Dialysis International, 13 (1993), pag. 247-256.

15. Massry S, Glassock R: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 2000.

16. Mitch WE, Klahr S: Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993.

17. Ronco C, Brendolan A, La Greca G: The peritoneal dialysis system, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13 (1998), supplement 6, pag. 94-100.

18. Romoșan I: Rinichiul – ghid de diagnostic și terapeutic, Editura Medicală, București, 1999.

19. Saki M., Massry W. Therapy of Renal Diseases, Kluwer Academic Publishers, 1997.

20. Schrier RW: Manual of Nephrology, fourth edition, Little, Brown and Company, 1995.

21. Schrier RW: Manual of Nephrology, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

22. Tisher C. Craig, Wilcox S. Chirstopher: Nephrology & Hypertension, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

capitolul 19

TRANSPLANTUL RENAL

Ciortea Daniela, Ciocâlteu Alexandru

Transplantul renal (TR) este tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților cu IRC.

Imunobiologia TR

Rejetarea grefei reprezintă problema majoră a acestui tratament. Atât rejetul (Rj), cât și acceptarea grefei depind de complexul major de histocompatibilitate - CMH. Modul natural de a diminua intensitatea răspunsului imun declanșat împotriva alogrefei renale este de a avea un "match" cât mai bun al antigenelor CMH.

Genele umane CMH se află pe brațul scurt al cromozomului 6 și codifică un polimorfism de molecule de pe suprafața celulară, aloantigene numite HLA.

În funcție de distribuția celulară, structura chimică și cristalografică se disting două clase HLA - clasa I și clasa II - cu implicații diferite în patologia de transplant.

Antigenele HLA clasa I (HLA -A, -B și -C) se află pe toate suprafețele celulare în concentrații variabile. Recunoașterea antigenelor (Ag) legate de Ag HLA clasa I este realizată de către limfocitele T CD8+ [citotoxice (Tc)].

Antigenele HLA clasa II (HLA -DR, -DP și -DQ) sunt distribuite doar pe celulele prezentatoare de Ag (CPAg): monocite B, macrofage, celule dendritice ale organelor limfoide, celule mezangiale, celule Kupffer, precum și pe limfocite și celulele epiteliale timice. Recunoașterea Ag legate de aceste molecule este realizată de limfocitele T CD4+ [helper (Th)] cu rol foarte important în inițierea răspunsului imun față de Ag de transplant.

Funcția imunologică principală a produșilor genici CMH este de a prezenta antigenul (Ag), ca fragmente de proteine străine, limfocitelor T care le recunosc prin receptorii lor (TCR - T cell receptor) și intereacționează cu ele.

În rejet, moleculele alogenice clasa I și II devin ținte pentru răspunsul imun al organismului gazdă.

Exprimarea acestor molecule poate fi indusă de citokine, mai ales de interferoni (IFN):

– IFN alfa și beta – induc exprimarea moleculelor clasa I;

– IFN gamma – induce exprimarea ambelor clase moleculare și favorizează exprimarea Ag HLA cls.II pe celule pe care nu sunt exprimate în mod normal, acest fapt fiind cel mai bine exemplificat în infecția cu citomegalovirus (CMV) (foarte frecventă la pacienții transplantați și cu mare risc vital) în care CMV eliberează IFN gamma care induce exprimarea Ag clasei II, acestea devenind ținte pentru celulele T aloreactive, cu inițierea reacției de rejet a grefei.

Incompatibilitatea antigenică primitor/donator pentru HLA clasa I induce un răspuns imun de intensitate mai mică decât cea pentru HLA clasa II. Antigenele CMH per se nu sunt puternic imunogene, decât dacă sunt prezentate limfocitelor T ale primitorului pe suprafața celulelor limfoide.

În afara CMH există mai multe complexe minore de histocompatibilitate responsabile probabil,

de rejetul care apare la transplantul efectuat între gemeni univitelini (rolul acestor complexe se află încă în studiu).

Recunoașterea Ag de transplant de către limfocitele T ale organismului gazdă se numește recunoaștere alogenică sau alorecunoaștere.

Există două căi distincte de alorecunoaștere:

1 – calea directă = în care receptorii celulelor TcCD8+ recunosc direct moleculele CMH aflate pe celulele țintă ale donatorului, generându-se un răspuns citotoxic primar, cu rol primordial în rejetul precoce al grefei;

2 – calea indirectă = în care receptorii limfocitelor ThCD4+ recunosc peptidele CMH ale donatorului numai după procesarea și prezentarea lor de către CPAg ale primitorului, această cale fiind implicată în apariția rejetului cronic.

CD4 și CD8 (numite molecule accesorii) sunt proteine de pe suprafața celulelor T care favorizează interacțiunea dintre TCR și Ag CMH de pe suprafața CPAg. Alături de TCR, pe suprafața celulară se află și complexul peptidic CD3, fără a cărui prezență nu se produce activarea limfocitelor T.

Recunoașterea Ag de către celulele Th este urmată de transformarea conformațională a complexului CD3 ce permite activarea unei cascade enzimatice intracelulare, care are ca final activarea **calcineurinei** – o fosfatază implicată în transcripția genei interleukinei 2 (IL2). IL2 acționează ca un autacoid legându-se de propriul receptor de pe suprafața Th completând activarea acestora. Ciclosporina A (CSA) și Tacrolimus (FK506) – imunosupresoarele (IS) «de bază» din terapia posttransplant – inhibă activitatea calcineurinei cu blocarea activării limfocitelor Th și oprirea răspunsului imun.

Limfocitele Th activate prin recunoașterea Ag CMH prezentate de CPAg secretă limfokine:

• IL2 – necesară pentru maturarea limfocitelor Tc;

• IL4 – necesară pentru creșterea și diferențierea celulelor B în CPAg;

• IFN gamma – induce exprimarea CMH clasa II pe diferite țesuturi și activează macrofagele.

Limfocitele Th atrag și leucocitele la locul reacției imune și cresc activitatea altor celule (Natural Killer - NK).

Antigenele activează și limfocitele Ts care pot inhiba răspunsul imun la diferite nivele

Aceste evenimente imunologice sunt implicate în apariția rejetului grefei sau acceptarea sa prin terapie imunosupresoare.

Evaluarea pretransplant a primitorului

Fiecare pacient cu IRC este un potențial candidat pentru TR. Evaluarea pretransplant a acestor pacienți cuprinde următoarele investigații de rutină:

- anamneza completă și examen fizic;
- hemograma completă și teste serologice uzuale;
- timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină;
- determinarea grupului sanguin ABO și Rh;
- titrul de AgHBs, AcHBs, Ac specifici hepatitei cu virus C, VDRL, HIV, virus herpes simplex și CMV;
- ex. ginecologic/prostată și examen Papanicolau;
- rgf. toracică;
- EKG;
- tipare tisulară (grup ABO; HLA-A, B, DR; crossmatch) și Ac citotoxici.

Câteva aspecte specifice legate de boala renală primară:

Diabetul zaharat – de preferat transplant combinat renal-pancreatic; pierderea grefei prin recurența nefropatiei este rară.

LES – pacienții cu boală renală activă nu sunt candidați pentru TR. Evidențierea serologică a bolii în condiții de inactivitate clinică nu reprezintă o contraindicație. Cei cu antecedente trombotice sunt testați pentru evidențierea Ac anticoagulanți și anticardiolipin a căror prezență predispune la episoade trombotice posttransplant.

GSFS – deoarece recurența acesteia pe rinichiul de TR este foarte mare (la 25% dintre pacienți recurența apare în zile/săptămâni posttransplant) pacienții trebuie informati asupra acestui risc.

Sdr. Goodpasture – TR se practică atunci când pacientul este stabil clinic, iar titrul Ac antiMBG este nedetectabil. Nu este necesară nefrectomia rinichiului nativ pretransplant.

Sdr. Alport – impune screening familial în cazul efectuării TR de la donator înrudit. Mai puțin de 10% dintre pacienți dezvoltă Ac antiMBG de novo cu GN crescentică – prognostic nefavorabil.

Amiloidoza – acești pacienți au o rată de mortalitate în posttransplant mai mare decât media, depinzând de extinderea amiloidozei: cord, ficat, splină, tract gastrointestinal.

Paraproteinemia - la toți pacienții de peste 60 de ani se face screening pentru paraproteină prin imunoelectroforeză plasmatică și/sau la cei cu IRC de etiologie incertă. Dacă se identifică o gamopatie monoclonală, se continuă evaluarea seri-

ată timp de 12 luni. Absența dezvoltării MM sau a macroglobulinemiei > 12 luni permite efectuarea TR. Acești pacienți au riscul de a dezvolta infecții în posttransplant sau de afectare a funcționalității grefei prin deshidratare, hipercalcemie, hiperuricemie. În unele programe de TR, paraproteinemia este contraindicație pentru TR.

• *BPR* – uneori este necesară nefrectomia, nu numai datorită complicațiilor menționate mai jos, ci și pentru a crea spațiul necesar grefei renale.

• *Sclerodermia* – nu mai este o contraindicație a TR, CSA fiind în studiu pentru terapia sclerodermiei. În postTR este necesar un control riguros al valorilor TA, fiind utilă folosirea precoce a IEC.

• *Hiperoxaluria primară* – de elecție este transplantul hepato-renal.

• *Vasculitele sistemice* – este foarte rară recurența pe grefă.

• *Granulomatoza Wegener* – are o recurență de cca. 70%, ceea ce impune adăugarea ciclofosfamidei în terapie. Nu este clar încă, dacă monitorizarea titrului ANCA în postTR este utilă.

Recurența glomerulopatiilor în grefa renală, în ordinea scăderii frecvenței:
– glomerulonefrita membranoproliferativă tip II;
– purpura Henoch-Schonlein;
– nefropatia cu IgA;
– glomeruloscleroza focală și segmentară;
– glomerulonefrita membranoproliferativă tip I etc.

Rinichiul de transplant este plasat, de regulă, în fosa iliacă dreaptă. În mod firesc, nu este necesară nefrectomia rinichiului nativ. Societatea Americană de Transplant recomandă nefrectomia rinichiului nativ în câteva situații:
– infecții parenchimatoase cronice;
– litiaza suprainfectată;
– proteinurie de rang nefrotic;
– HTA refractară;
– BPR cu rinchi foarte mari, infecții recurente sau hematurie masivă;
– în cazul suspicinii de neoplasm renal;
– reflux vezico-ureteral suprainfectat.

În perioada de evaluare, pacientul trebuie informat asupra posibilelor variante evolutive:
– riscurile intervenției chirurgicale și ale imunosupresiei (IS);
– complicații postoperatorii;
– tipurile de rejet;
– creșterea riscului de infecții și neoplazii (ambele cu risc vital);
– complianța la terapia IS pe toata durata supraviețuirii grefei;
– compararea beneficiului TR de la donator viu, față de cel al TR de la cadavru;
– riscul de reîntoarcere în program de dializă sau realizarea unui al doilea TR;
– pentru femeile în perioada de activitate sexuală – posibilitatea menținerii unei sarcini postTR.

Factorii de risc pot fi reprezentați de:

a) boli organice:
– boli cardiovasculare;
– boli gastrointestinale - boala ulceroasă; episoade de pancreatită în antecedente;
– litiaza veziculară (impune colecistectomie pretransplant); diverticulita colonică (colectomie pretransplant);

b) caracteristicile individuale:
– vârsta: vârstele extreme au incidența mai mare a pierderii grefei și a morbidității;
– obezitatea: risc de complicații pulmonare, CV și de câștig ponderal prin terapia cortizonică;
– TR predialitic: 5 - 10% dintre pacienții cu IRC primesc o grefă în perioada predialitică;
– pacienții înalt sensibilizați: cca. 40% dintre potențialii primitori de TR au titruri crescute de Ac citotoxici preformați (care pot iniția rejetul grefei), rezultați din insuficiența unei grefe anterioare, femei multipare, transfuzii sanguine repetate.

Contraindicațiile TR:
• neoplasme metastazate;
• insuficiența cardiacă refractară;
• insuficiența respiratorie cronică severă;
• hepatopatii cronice;
• afectare vasculară severă (coronariană, cerebrală, periferică).
• infecție cronică netratată;
• HIV;
• tulburare majoră de coagulare;
• boală psihică severă;
• alcoolism, dependența de droguri.

Evaluarea pretransplant a donatorului

Potențialii donatori sunt:
• donator viu înrudit;
• donator viu neînrudit;
• donator cadavru.

Avantajele potențiale ale TR de la donator viu față de cele ale TR de la cadavru:
1 – rezultate mai bune pe termen scurt și lung;
2 – evitarea așteptării îndelungate pentru TR de la cadavru;
3 – regimul IS este mai puțin agresiv;

Dezavantajele potențiale ale TR de la donator viu:
1 – stresul psihologic al donatorului și familiei;
2 – inconvenientele și riscurile investigațiilor (ex: UIV, angiografia);
3 – mortalitatea operatorie;
4 – complicații postoperatorii;
5 – morbiditatea pe termen lung (HTA ușoară +/- proteinurie);
6 – risc de injurie traumatică a rinichiului restant.

Investigarea donatorului cuprinde:

• tipare tisulară;
• evaluarea pacientului - ca pentru primitor (+) sumar urină, SW, urocultură, test de sarcină, urina/24h (două determinari pentru proteinurie și creatinină); EKG de efort la cei peste 50 ani; UIV; evaluare psihiatrică; angiografie renală; repetarea testului crossmatch pretransplant.

Criterii de excludere pentru donatorii vii:

– vârsta: < 18 ani și > 65 ani;
– HTA (TA > 140/90mmHg sau necesitatea medicației);
– DZ (manifest sau test de toleranță la glucoză modificat sau prezența HbA1C);
– proteinurie > 250mg/24h;
– istoric de litiază renală;
– RFG scăzută (ClCr < 80ml/min);
– hematurie microscopică;
– anomalii urologice;
– afecțiuni organice semnificative;
– obezitate: > 30% peste greutatea ideală;
– istoric de TEP sau tromboze;
– contraindicații psihiatrice.

În cazul TR de la cadavru, secvența evenimentelor pretransplant este:

1 – Recunoașterea potențialului donator (cei care nu reprezintă contraindicații pentru TR);
2 – Stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală și informarea familiei;
3 – Avizul familiei donatorului pentru prelevarea rinichiului;
4 – Tiparea tisulară;
5 – Prelevarea și prezervarea rinichiului;
6 – Cercetarea listei locale și naționale pentru potențialii primitori;
7 – Selecționarea primului pacient compatibil;
8 – Internarea pacientului;
9 – Pregatirea pacientului în cazul în care panelul de Ac reactivi este crescut;
10 – Crossmatch-ul între serul donatorului și limfocitele pacientului;
11 – Anamneza preoperatorie și ex. fizic;
12 – Rgf. pulmonară, EKG, determinarea grupului sanguin și investigații bioumorale de rutină preoperator;
13 – Dializă dacă este necesar;
14 – Transplant.

Contraindicațiile TR de la cadavru:

Absolute

• vârsta > 70 ani;
• boală renală cronică;
• neoplazii
• HTA severă;
• septicemie;
• abuz de medicamente;
• AgHBs +;
• HIV +;
• perforare intestinală;
• timp de ischemie caldă prelungit.

Relative

• vârsta > 60 ani și < 6 ani;
• HTA ușoară;
• infecții în tratament;
• NTAc;
• afecțiuni medicale (LES, DZ);
• ischemie rece prelungită;
• teste + pentru hepatita C.

Prelevarea și prezervarea rinichiului

Prelevarea rinichiului se face în bloc cu aorta și vena cavă. Încă din acest moment, rinichiul se menține acoperit cu gheață; înainte de TR este prezervat într-o soluție specială în amestec cu gheață. Soluția clasică folosită pentru prezervare este soluția Collins. Este bogată în potasiu, este hiperosmolară și are o compoziție asemănătoare cu cea a mediului intracelular, pentru a stabiliza membranele celulare și pentru a preveni hiperhidratarea intracelulară.

Timpul optim de prezervare este de 48-72 ore.

Tiparea tisulară și crossmatch-ul

Pentru tiparea tisulară se folosesc limfocitele pentru că exprimă Ag HLA în cea mai mare concentrație și sunt foarte ușor de manipulat in vitro. În general, principiul este același ca pentru tiparea Ag eritrocatare: Ag prezent pe suprafața celulelor este detectat prinAc.

Pentru determinarea Ag ABO și Rh se folosește reacția de aglutinare.

Pentru determinarea Ag HLA se folosește reacția de microlimfotoxicitate care include prezența Ac și a C. Celula este definită ca fiind de acel tip, atunci când un Ac specific reacționează cu ea. Testarea pentru Ag HLA clasa I se face pe limfocitele din sângele periferic sau limfocite T, iar cea pentru Ag HLA clasa II se face pe limfocitele B.

Dintre tehnicile de tipare tisulară, cele mai frecvent folosite sunt:

• Tehnica serologică de identificare a Ag HLA clasa I și II prin testul de microlimfotoxicitate care include separarea limfocitelor T și B și reacția Ag-Ac în prezența complementului (în prezent se renunță la folosirea ei, în favoarea tehnicilor moleculare).

• Determinarea Ag HLA prin tehnici de biologie moleculară.

Crossmatch-ul se efectuează prin testul de microlimfotoxicitate, punând în contact serul donatorului cu limfocitele primitorului în prezența complementului.

Terapia imunosupresoare

Medicația IS deprimă nu numai răspunsul imunologic față de grefă, ci și activitatea imunologică normală, scăzând posibilitățile de apărare ale organismului gazdă.

"Standardul de aur" al terapiei IS este combinația:

Ciclosporina A (CSA) + Azatioprină (AZT) + Steroizi

Folosirea combinată a acestora asigură și o IS optimală și folosirea drogurilor în doze mai reduse. Noile scheme terapeutice înlocuiesc CSA cu tacrolimus, iar azatioprina cu mycofenolat mofetil, după diverse protocoale terapeutice specifice fiecărui centru de transplant.

Ciclosporina

Este obținută din familia de fungi Tolypocladium inflatum.

Mecanism de acțiune:

La nivel intracelular, CSA se leagă de ciclofilina A, complexul format cuplându-se cu calcineurina, împiedicând astfel transcripția genei IL2.

• are acțiune precoce după expunerea primitorului la grefă;

• acțiune predominantă împotriva limfocitelor Th —> inhibă sinteza citokinelor, mai ales IL2, împiedicând astfel, generarea limfocitelor Tc;

• nu supresează limfocitele Ts;

• inhibă exprimarea Ag CHM clasa II indusă de IFN gama;

• inhibă eliberarea IFN gama din celulele T activate.

Farmacocinetică:

• după o singură doză, nivelul maxim este atins în 2 - 6 ore, iar nivelul "de bază" (trough level) în 12 - 16 ore; de aceea, se administrează în 2 prize;

• absorbția este foarte variabilă, fiind influențată de o multitudine de factori;

• 1/3 din CSA plasmatică este legată de lipoproteine, restul de eritrocite;

• pentru atingerea nivelului terapeutic sunt necesare câteva zile și de aceea, în primele zile, se preferă administrarea i.v.;

• nivelul seric stabil este atins în 4–8 săptămâni;

• nu dializează semnificativ;

• necesită un interval mai mare de administrare la vârstnici și la cei cu hepatopatii.

Forme de prezentare:

• soluție orală 100 mg/ml;

• capsule de 25, 50 și 100 mg;

• forma de microemulsie (Neoral) – recent intrată în uz, este foarte utilă la cei cu toleranță digestivă proastă;

• fiole cu 50 mg/ml.

Conversia de la forma injectabilă în cea orală este de 1:3.

Mod de administrare:

Modul de administrare depinde de protocolul fiecărui centru de TR, preferându-se administrarea i.v. cu 1-2 zile preoperator, în timpul intervenției chirurgicale și câteva zile în postoperator (3 - 4 zile).

Doza variază între 3 mg/Kg/zi și 10 mg/Kg/zi în două prize, administrarea i.v. făcându-se la 1/3 din această doză.

Monitorizarea:

Monitorizarea se face pe tot parcursul tratamentului pentru a se menține dozele terapeutice și pentru a fi evitate reacțiile adverse, dintre care cea mai de temut este nefrotoxicitatea. Determinarea se face din sângele integral și se preferă măsurarea nivelului seric inainte de următoarea doză (la 12 ore după administrare = trough level).

Se urmărește menținerea unui nivel sanguin de 150-250 ng/ml în primele 6 luni și apoi, în jur de 100 ng/ml pe termen lung, nivele care sunt atinse la doze de 3-7 mg/kg/zi p.o.

Reacții adverse:

Nefrotoxicitatea:

• prin efectul vasoconstrictor la nivelul arteriolei glomerulare aferente, datorat reducerii secreției renale de PG vasodilatatoare, se produce scăderea FSR;

• mecanism toxic direct la nivelul TCP;

Nefrotoxicitatea CSA poate fi:

• imediată – duce la nefuncționalitatea primară a grefei, mai ales în cazul TR de la cadavru (în aceste cazuri, se evită folosirea protocoalelor IS cu CSA).

• acută (SHU-like) – în primele săptămâni postTR și este foarte greu de diferențiat de Rj acut; este reversibilă la reducerea dozelor;

• cronică – se diagnostichează numai histologic: fibroză severă difuză sau în benzi (caracteristică este cea din urmă) cu arterioloscleroză. Studii recente au demonstrat potențialul parțial reversibil al arteriolosclerozei la reducerea dozelor.

Hepatotoxicitatea – alterare reversibilă, la reducerea dozelor, a probelor hepatice.

Neoplazii – frecvență crescută a limfoamelor și carcinoamelor cutanate.

Reacții cutanate - hirsutism, hiperkeratoză, chiste sebacee.

Reacții gastrointestinale – greață, vărsături (Neoralul este mai bine tolerat).

Efecte metabolice:

• hiperkalemie – prin scăderea aldosteronului sau defect TCP primar;

• hiperuricemie – risc de apariție a gutei (probabil tot prin defect TCP primar);

• hiperglicemie – prin efect toxic direct pancreatic (riscant și datorită asocierii steroizilor);

• hipomagneziemie – creșterea eliminării renale a Mg.

Efecte neurologice – tremor, convulsii, parestezii, depresie.

Cardiovascular:

• HTA prin vasoconstricția renală și activare simpatică;

• tromboze arteriale și venoase probabil din cauza inhibării metabolismului acidului arahidonic.

Stomatologic – hipertrofie gingivală.

Hematologic – AHAI atunci când grefa este a unui donator cu grup sanguin 0, iar primitorul are grup sanguin A sau B.

Interacțiuni medicamentoase:

CSA este metabolizată în ficat prin intervenția citocromului P450.

Medicamente care cresc nivelul sanguin al CSA prin inhibarea cit. P450 sau competitiv pe căile sale: ketokonazol, verapamil, doxiciclină, eritromicina, diltiazem, josamicina, nicardipina, steroizi în doze mari, metoclopramid, furosemid în doze mari.

Medicamente care scad nivelul sanguin al CSA prin stimularea cit. P450: fenitoin, izoniazida, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, biseptol, dilantin.

Medicamente cu nefrotoxicitate aditivă: aminoglicozide, melfalan, TMP, amfotericina B, AINS, biseptol.

Tacrolimus (FK506, Prograf))

Ingredientul activ din Prograf a fost izolat pentru prima dată în Japonia, în 1984; este un antibiotic macrolid derivat din Streptomyces tsukubaensis.

Mecanism de acțiune – asemănător CSA – se leagă de o imunofilină (FK-binding protein), complexul format inhibând activarea calcineurinei, rezultatul fiind inhibarea transcripției genei IL2.

• inhibă producția IL-3, -4, IFN gama de către limfocitele T activate;

• nu afectează limfocitele Ts;

• efect mai pronunțat asupra limfocitelor B cu reducerea producției de Ac;

• inhibă eliberarea de mediatori ai inflamației din mastocite și bazofile.

Mod de administrare:

• i.v. sau p.o.;

• metabolizare hepatică;

• se folosește în locul CSA (în aceleași protocoale terapeutice) în doză de 0.075-0.1 mg/kg/zi i.v., apoi 0.15-0.1 mg/kg/zi p.o., schema terapeutică depinzând de protocolul fiecărui centru de transplant;

• se folosește în terapia Rj acut refractar.

Monitorizare - la fel ca la CSA, nivelul seric inițial fiind de 15 - 20 ng/ml.

Reacții adverse – ca CSA, cu deosebirea că nefrotoxicitatea este mai redusă, iar HTA, hiperuricemia, hipertricoza și hipertrofia gingivală nu se produc.

Azathioprina

Face parte dintre thiopurine. Este metabolizată hepatic în 6-mercaptopurină și apoi în acid 6-thiozinic.

Mecanism de acțiune:

– inhibă sinteza de ADN și ARN prin împiedicarea sintezei acizilor adenilic și guanilic din acid inozinic;

– supresează sinteza de purine prin activarea unei bucle de feed-back negativ;

– blochează sinteza IL2 - împiedică replicarea materialului genetic precursor al IL2.

– nu este utilă în terapia episoadelor de rejet.

Farmacocinetică:

– catabolizarea ei se face prin oxidare directă de către xantinoxidaza, de aceea, administrarea concomitentă de alopurinol este foarte riscantă și necesită reducerea dozelor de AZT cu 25-50%;

– după o doză orală se atinge un peak seric în 1-2 ore și revine la valorile de bază după 12-24 ore; de aceea, se administrează într-o singură priză;

– metaboliții finali sunt inactivi și sunt excretați urinar;

– eficacitatea nu depinde de nivelul ei seric;

– nu dializează semnificativ.

În asocire cu CSA și P, doza este de 1-2 mg/zi.

Reacții adverse:

– depresie medulară (L >H>T) exacerbată de orice infecție virală (mai ales CMV); leucopenia < 4000L impune sistarea administrării;

– anemie megaloblastică;

– disfuncție hepatică;

– interferă cu alopurinolul;

– alopecie;

– colestază;

– pancreatită - rar;

– predispoziția la infecții, modificări tegumentare și predispoziția la neoplasme – sunt Ra comune cu cele ale steroizilor.

Mycofenolat Mofetil (MMF)

– a intrat în uz în 1995 pentru prevenirea Rj acut;

– denumirea comercială este CellCept;

– componenta activă este ac. micofenolic - MMF este un ester al acestui acid și este metabolizat în acid după administrare;

– este inhibitor reversibil al dehidrogenazei inozin-monofosfat, enzima de care depinde sinteza de novo a purinelor care catalizează formarea nucleotidelor guanozinice din inozină; depleția acestor nucleotide are efect antiproliferativ selectiv asupra limfocitelor —> este un antimetabolit mult mai selectiv decât AZT.

Acțiuni:

– blochează proliferarea limfocitelor T și B;

– inhibă formarea Ac;

– inhibă generarea limfocitelor Tc;

– reduce exprimarea moleculelor de adeziune pe limfocite, împiedicând legarea lor de celulele endoteliale vasculare;

– crește durata de supraviețuire a grefelor renale la o doză de 40 mg/kg/zi;

– se pare că împiedică proliferarea musculaturii netede, cu rol important în prevenirea Rj cronic (este singurul drog IS cu acest efect).

Mod de administrare:

– întotdeauna este folosit ca adjuvant, alături de CSA și MP;

– doza = 1000 mgx2/zi (unii recomandă 3 g/zi);

– sunt comprimate cu 250 mg;

– nu este necesară dozarea nivelului seric.

Reacții adverse

– diaree, esofagite, gastrite, infecții (CMV), poate apărea anemie sau/și leucopenie.

Steroizii

Mecanism de acțiune:

1 – blocarea expresiei genelor citokinelor - pentru că sunt hidrofobi, difuzează intracelular, se translocă în nucleu și inhibă transcripția genelor citokinelor:

• inhibă exprimarea IL-1, -2, -3, -6; TNF alfa și IFN gama; IL-1 a fost numită "pirogenul endogen" și este responsabilă de febra din Rj acut (de aceea, aceasta se remite la doze mari de steroizi).

2 – efecte IS nespecifice:

– limfopenie - pentru că redistribuie limfocitele din compartimentul vascular înapoi în țesuturile limfoide;

– inhibă migrarea monocitelor la locul inflamației;

– blochează sinteza, eliberarea și acțiunea unor chemoreactanți, agenți care cresc permeabilitatea membranară și a unor agenți vasodilatatori;

– numărul de limfocite poate crește de câteva ori în timpul terapiei puls.

Mod de administrare:

– în două prize sau una (mai ales dimineața);

– administrarea este pe termen lung - unele protocoale terapeutice sistează terapia cortizonică după 1 an de la TR, dacă nu a fost nici un episod de rejet;

Sunt diferite scheme de administrare:

– i.v. sau oral în puls-terapie -= 3-5 zile, din ziua 0 postoperator;

– ciclu steroidic cu scăderea treptată a dozelor;

– tratament de întreținere zilnic.

Reacții adverse:

– generale – aspect cushingoid, obezitate, întârzierea creșterii la copii;

– dermatologice – fragilitatea pielii, acnee, întârzierea vindecării plăgilor;

– gastrointestinale – ulcere;

– pancreatice – pancreatită acută, diabet cortizonic;

– cardiovasculare – HTA;

– psihice;

– osteoarticulare – necroza aseptică, osteoporoza.

Rapamicina (Sirolimus)

– antibiotic macrolid izolat din fungii Streptomyces hydroscopicus în 1975;

– structura biochimică este similară tacrolimusului;

– mod de acțiune diferit (încă în studiu).

15-Deoxyspergualin (DSG)

• a fost descoperit ca antitumoral din bacillus lactosporus;

• este aprobată folosirea lui în tratarea Rj acut.

Mecanism de acțiune – se pare că acționează în stadiile tardive ale activării și proliferării limfocitelor T și B, prevenind formarea limfocitelor Tc

Ag-specifice. Se folosește mai ales în protocoalele de TR ABO-incompatibil.

Farmacocinetică:

• nu este absorbit oral, administrându-se i.v. lent;

• doza uzuală este 3 - 5 mg/kg/zi, 7 - 10 zile.

Reacții adverse:

• hipoTA dacă se administrează rapid;

• diferite grade de mielosupresie (anemie, leucopenie, trombocitopenie);

• disconfort gastrointestinal.

Mizoribina

• tot antibiotic la origine;

• antagonist al sintezei purinelor;

• în asociere cu CSA și prednison;

• nu este toxic medular și este de elecție pentru înlocuirea AZT în cazul reacțiilor adverse ale acesteia;

• doza uzuală este 100-150mg/zi.

Sodiu brequinar

• mod de acțiune similar cu MMF;

• încă nu se folosește în practică;

• alterează atât sinteza metabolismului purinic, cât și pirimidinic, împiedicând astfel proliferarea limfocitelor T și B. Din acest motiv, ar fi util în cazurile ABO – incompatibile și la pacienții înalt sensibilizați.

• se pare că prelungește rata de supraviețuire a grefei, dacă se administrează în trei prize/săptămână în doză de 12 - 24 mg/kg/priză terapeutică;

• efect sinergic cu al CSA;

• cea mai importanta reacție adversă - trombocitopenia.

Leflunomide

• nelegat structural de nici un agent aflat în uz;

• se pare că blochează răspunsul limfocitelor T și B la IL2 și alte citokine (proprietate similară Rapamicinei);

• se pare că previne apariția Rj și face reversibil Rj acut, fără mari reacții adverse;

• acțiune sinegică cu CSA.

Serul policlonal antilimfocitar

Serul antilimfocitar se obține prin purificare din serul unor animale (iepuri, cai sau capre) imunizate cu limfocite, timocite sau limfoblaști umani de cultură.

Mod de acțiune:

• Ac heterologi sunt împotriva Ag de suprafață ale celulelor folosite pentru imunizare; se produce activarea C cu liza celulelor purtătoare a respectivelor Ag cu depleția limfocitelor periferice.

Mod de administrare:

• profilactic – în scheme IS triple sau cvadruple sau în terapia secvențială;

• în tratamentul Rj acut în doză de 10 – 15 mg/kg/zi i.v. 7-10 zile.

Monitorizare:

• determinarea numărului de limfocite T CD3+ în sângele periferic – reducerea lor sub 10% din valoarea anterioară arată eficiența terapiei;

• dezavantaj – variabilitate mare în eficiență și toxicitate între loturi.

Reacții adverse:

• reacții datorate pirogenilor eliberați prin liza limfocitelor și datorate eliberarii simultane de citokine;

• trombocitopenie - datorită Ac antiplachetari din preparat.

Anticorpii monoclonali

Anticorpii monoclonali au o mare selectivitate și uniformitate. Modul de obținere este foarte laborios și costisitor. În prezent, un preparat frecvent folosit este OKT3 (anti-CD3).

Mod de acțiune:

• modulare antigenică – se datorează interacțiunii serului cu celula purtătoare a determinantului Ag, respectiv cu blocarea acțiunilor specifice ale acesteia dependente de respectivul determinant antigenic.

Mod de administrare:

OKT3 se administrează profilactic sau în tratamentul Rj acut în doza de 5 mg/kg/zi i.v. 10 – 14 zile.

Monitorizare:

• determinarea limfocitelor CD_3^+ din sângele periferic, reapariția lor semnalând necesitatea de a crește doza.

• se determină și Ac specific, a căror apariție face imposibilă readministrarea preparatului în cazul unui alt rejet.

Reacții adverse:

Ser policlonal	Anticorpi monoclonali
Efecte imediate	Efecte imediate
febră, frisoane eritem pruriginos tromboflebită locală anafilaxie hemoliză diaree, vărsături boala serului	febră frisoane dispnee, bronhospasm durere toracică tahicardie, HTA, hipoTA tremor diaree, vărsături meningită aseptică, convulsii EPA letal
Efecte pe termen mediu/lung	Efecte pe termen mediu/lung
infecții virale infecții oportuniste trombocitopenie Ac specific	infecții virale infecții oportuniste neoplazii Ac specifici

Alte forme de imunosupresie în practică

Iradierea totală a țesutului limfoid:

– rezervată pacienților cu risc mare imunologic (retransplant, înalt sensibilizați, diabetici).

Splenectomia – nu se practică de rutină

Indicații:

– pacienți cu hipersplenism;

– pacienți tratați cu AZT și constant leucopenici;

– preTR ABO-incompatibil.

Plasmafereza:

A fost folosită în 3 situații:

– tratamentul Rj acut steroid-rezistent mediat umoral;

– pregătirea pacienților pentru TR ABO-incompatibil;

– reducerea titrului și a reactivității Ac HLA la pacienții dializați înalt sensibilizați.

Azi, se preferă imunoadsorbția pentru îndepărtarea Ac.

Ciclofosfamida:

– s-a încercat administrarea în locul AZT, în doze mici, la pacienții cu afectare hepatică sau în rejetul cronic.

Protocoale imunosupresive – Principii:

– riscul de Rj acut este cel mai mare în prima săptămână și în prima lună postTR și scade apoi; în această perioadă IS trebuie să fie la cel mai înalt nivel, apoi scade la valorile terapiei de întreținere;

– terapie mai intensă la cei cu rejeturi multiple sau cu titru crescut de Ac;

– reacțiile adverse ale IS (neoplasmele, infecțiile) reflectă mai degrabă cantitatea totală de IS decât doza unui singur medicament; cantitatea totală de IS trebuie reconsiderată atunci când se tratează Rj refrectar;

– reducerea funcționalității grefei complică perioada precoce postTR;

– corticosteroizii sunt adjuvanți în protocoalele IS;

– Rj cronic nu răspunde la creșterea dozelor de IS;

– pacienții cu disfuncționalitate a grefei cu mai mult de 2-3 Rj tratate este mai bine să fie trecuți în program de dializă și pe lista de așteptare pentru un alt TR (mai bine se acceptă ideea de pierdere a grefei decât creșterea dozelor de IS);

– grefele renale au memorie multă ! IS este necesară pentru viața funcțională a grefei, chiar dacă aceasta înseamnă > 20 ani. Discontinuitatea IS (chiar la mai mulți ani postTR) poate duce la Rj acut sau cronic accelerat.

Supravegherea în posttransplant

Monitorizarea postoperatorie imediată:

– funcție cardiorespiratorie – TA, AV, frecvență respiratorie la fiecare oră în primele 24 ore;

– starea de hidratare – prin monitorizarea PVC;

– funcția grefei – monitorizarea diurezei și ecografie Doppler pentru aprecierea FSR;

– tuburi de dren – aspectul și cantitatea lichidului de drenaj;

– altele - temperatura, abordul vascular pentru dializă să fie funcțional;

– paraclinic, la 6 ore în primele 24 ore- Hb, electroliții serici și urinari; glicemie.

Monitorizarea în primele zile posttransplant - se urmăresc aceiași parametrii, dar cu o frecvență redusă (de 2-3ori/zi).

Monitorizarea pe termen lung: dozarea nivelului seric CSA sau FK506; uree, creatinină, glicemie, colesterol, TGO, TGP, hemogramă, proteinurie, uroculturi, calcemie, ac.uric seric, greutate corporală.

– în prima lună – supraveghere zilnică intraspitalicească.

– în primele 3 luni – 3 examene săptămânal;

– în lunile 3-6 – un examen săptămânal;

– < 12 luni - un examen la două săptămâni;

– în primul an postTR - un examen lunar;

– în continuare - un examen la 2-3 luni.

Imagistic:

• Ecografia – dimensiuni, aspect parenchim și căi urinare, poate ghida o PBR.

• Ecografie–Doppler – circulația arterială și

venoasă a grefei; este foarte utilă pentru explorarea grefei cu nefuncționalitate primară; în NTAc; în Rj acut; în stenoza de arteră renală.

• Radiologic:

– UIV se folosește rar, doar pentru localizarea unui obstacol presupus;

– pielografia anterogradă – în caz de obstrucție;

– cistografia – pentru a diagnostica o fistulă urinară sau reflux vezicoureteral;

– angiografia grefei - atunci când eco-Doppler ridică suspiciunea de stenoză de arteră renală;

– tomografia computerizată – utilă pentru evaluarea colecțiilor perinefretice.

Complicații posttransplant

1. Disfuncția primară a grefei

Disfuncția primară a grefei este reprezentată de întârzierea apariției funcției renale după transplant. Incidența cea mai crescută este în cazul TR de la cadavru (10-50%).

Cauze:

Mecanice:

– urinare - obstrucție prin cheaguri de sânge, stenoză ureterală, fistulă urinară, limfocel;

– vasculare - tromboza arterei renale, stenoza arterei renale, defect de sutura vasculară, embolia arterei renale, tromboza venei renale.

Nonmecanice:

– hipoperfuzie renală prin șoc toxico-septic sau insuficiență cardiacă;

– NTAc;

– rejet hiperacut;

– toxicitate medicamentoasă;

– recurența bolii de bază;

– infecții – CMV, PNFA.

2. Disfuncția precoce a grefei

Disfuncția precoce a grefei se referă la primele 3 luni posttransplant, perioadă în care apar cele mai multe complicații, cu impact asupra duratei medii de supraviețuire a grefei.

Cauze:

Mecanice:

– obstrucția prin cheag – se schimbă sonda vezicală sau se practică pielostomie percutană;

– fistule urinare – datorită necrozei ureterului terminal insuficient irigat din ramuri din artera polară inferioară sau datorită Rj;

– stenoze ureterale – datorită ischemiei, infecției sau rejetului;

– vasculare – rare; tromboza a.renale sau v.renale impun graftectomia; stenoza a.renale se tratează prin angioplastie transluminală sau bypass;

– limfocelul – apare datorită disecției largi a limfaticelor din zonă; poate mima Rj acut; se tratează prin drenaj percutan și instilare de substanțe sclerozante.

Nonmecanice:

– hipovolemia – trebuie corectată cu prudență; dacă nu se obține diureză, există risc de hiperhidratare, ce va impune dializă de urgență;

– NTAc – cea mai comună cauză de nefuncționalitate primară a grefei datorându-se leziunilor ischemice produse înainte de prelevarea rinichiului sau în timpul prezervării. Incidență crescut în cazul TR de la cadavru; este un diagnostic de excludere (eco-Doppler și/sau PBR); pacienții cu NTAc fac mai frecvent rejet acut; disfuncția poate dura până la 6 săptămâni (uneori chiar 3 luni), uzual, fluxul urinar reapare după 2 – 3 săptămâni; tratament – menținerea echilibrului hidroelectrolitic și dializă pentru suplinirea temporară a funcției grefei;

Imunologice: – rejetul (vezi tipurile de rejet);

Nefrotoxicitatea medicamentoasă: CSA, aminoglicozidele, trimetoprimul, vancomicina, aciclovirul, AINS, amfotericina B.

Infecțioase: CMV, PNFA;

Recurența bolii de bază: disfuncție precoce datorată recurenței: GSFS, GNMP tip II, nefropatia IgA, purpura Henoch-Sconlein; diagnostic - histologic.

3. Complicații pe termen lung

Pierderea grefei

– în primele 6 luni, se datorează – rejetului, decesului pacientului cu grefă funcțională;

– după 1 an posttransplant, cauza principală este Rj cronic;

– după 5 ani posttransplant, cauze frecvente - decesul pacientului cu grefă funcțională (de cauză CV, infecțioasă, neoplazică), rejetul cronic, nefrotoxicitatea CSA.

Cardiovasculare

– HTA;

– apare la 80% dintre pacienții cu TR;

– se tratează cu: blocante calciu care nu interferă nivelul seric al CSA (nifedipin, felodipina); beta-blocante; IEC (se monitorizeaza funcția renală); diuretice (în prezența retenției hidrice); vasodilatatoare (prazosin, hidralazină, metildopa, minoxidil);

• factori de risc:

– întârzierea funcționării grefei;

– rejetul acut sau cronic;

– nefropatia indusă de CSA;

– recurența bolii primare pe grefă;

– tratamentul cu CSA, steroizi;
– prezența rinichilor nativi.

Infecții

– în primul an decedează 5-10% dintre pacienți, jumătate din decese fiind datorate complicațiilor infecțioase;

– dintre factorii favorizanți – expunerea epidemiologică; starea de imunodepresie a pacientului;

– localizarea infecțiilor:

• respirator - foarte frecventă: bronșita acută, sindrom de condensare pulmonară; infecția cu Pneumocystis carinii; pneumonia cu Nocardia, cu CMV, tbc pulmonară; pneumonia cu Aspergillus fumigatus;

• urinar - în primele 3 luni postTR sunt cauzele principale de septicemie;

• epticemia - cu poartă de intrare urinară, plaga chirurgicală, pulmonar;

• SNC – cu germenii: Listeria monocytogenes (meningita, meningoencefalita, abcese cerebrale), Cryptococcus neoformans; diseminarea aspergilozei, tuberculozei sau nocardiozei;

• digestiv – stomatită, esofagită, enterocolite, colita pseudomembranoasă;

• infecțiile virale ocupă un rol important, datorită riscului de pierdere a grefei sau de deces – CMV, v.Epstein-Barr, varicelo-zosterian, herpex simplex; infecția cu CMV este frecventă și se poate datora prezenței virusului în organismul donatorului sau/și al pacientului preTR; clinic: febră, leucopenie, trombocitopenie, dispnee severă, splenomegalie; dgn – prin evidențierea virusului în spută, urină, leucocite periferice, în rinichi (PBR) sau/și serologic (Ac antiCMV tip IgM în infecția recentă sau creșterea de > 4 ori a titrului IgG antiCMV); tratament - ganciclovir 5 mg/kg/zi în două prize, minimum 2-3 săptămâni).

Neoplazii

• cutanate – carcinomul scuamos este cel mai frecvent;

• limfoame – cel mai frecvent este limfomul neHodgkinian cu celule mari;

• digestive, pulmonare, genitale, sarcom Kaposi – apar cu o frecvență mai mare la pacienții cu TR decât la cei fără TR.

Neurologice – se datorează infecțiilor SNC, reacțiilor adverse ale IS etc.

Oculare – cataractă cortizonică, retinopatia diabetică progresează și după TR.

Osteoarticulare – necroza aseptică datorată cortizonului; osteoporoză cortizonică, HPTH secundar.

Hepatice – HAV de cauză virală sau toxicitate medicamentoasă: hepatita cu virus C este cea mai frecventă; hepatita cu CMV (terapia cu ganciclovir i-a redus incidența); hepatita cu v.herpes simplex (foarte rară); hepatita medicamentoasă – alfametildopa, HIN, alopurinol, nitrofurantoin, CSA, AZT.

Hematologice

– mielodepresia – datorată AZT, CMV;

– policitemia – secreția inadecvată de eritropoietină de către grefă.

Metabolice

– osoase – HPTH secundar persistent postTR, hipercalcemia, hipofosfatemia, necroză aseptică de cap femural, osteoporoza, nefrocalcinoza;

– hiperlipidemia - prin CSA;

– intoleranța la glucide - cortizonică;

– guta - datorată CSA.

Gastrointestinale

– esofagita infecțioasă cu Candida, CMV;

– ulcer peptic – datorat CSA, cortizonului, HPTH secundar;

– gastrita postTR – datorată stresului (sepsis, uremie, rejet);

– tulburări de motilitate intestinală - sindrom de "furt vascular" la nivelul grefei;

– perforația colonică - datorată diverticulitei existente preTR, dozei de CSA;

– colita ischemică - mai ales la cei cu ATS avansată; steroizii cresc vulnerabilitatea mucoasei colonice la ischemie.

4. Rejetul

Clasificarea formelor de rejet folosită în prezent este realizată de Solez (1993) pe criterii histopatologice:

• Rejet hiperacut
• Leziuni intermediare
• Rejet acut – ușor, moderat, sever
• Rejet cronic – ușor, moderat, sever.

Ca formă evolutivă, rejetul poate fi: hiperacut, acut accelerat, acut, cronic.

Rejetul hiperacut

• distrucția rapidă și ireversibilă a grefei (în minute-ore postanastomoză) cu cianozarea grefei și chiar ruptura ei;

• mecanismul este umoral – preexistența Ac preformați (multipare, rejet în antecedente, transfuzii sanguine repetate preTR) care se leagă de endoteliul vascular cu distrugerea acestuia prin activarea C și intervenția limfocitelor, monocitelor și neutrofilelor;

• nu există tratament specific – graftectomie.

Rejetul acut accelerat

• apare în 1-4 zile postoperator;

• mecanism probabil - existența în organismul gazdă a unor limfocite T și B presensibilizate la Ag donatorului, care sunt capabile să dezvolte rapid un răspuns combinat: umoral și celular antigrefă;

• frecvent, este ireversibil și impune graftectomia.

Rejetul acut

• apare în primele 3 luni postTR, cu scăderea incidenței ulterior;

• mecanism – răspunsul imun celular și umoral al organismului gazdă față de grefă; rejetul predominant celular are o evoluție mai bună decât cel umoral;

• diagnostic prin – ecografie – creșterea dimensiunilor grefei; Doppler – reducerea FSR (dar aceasta poate apărea și în toxicitatea CSA, NTAc, PNFA); certitudine – bioptic: infiltrat interstițial difuz sau focal cu limfocite, monocite, macrofage; limfocitele sunt predominant CD8+; obstrucții vasculare prin agregate trombocitare, edem și infiltrat perivascular cu mononucleare; proliferare intimală, vacuolizare subendotelială +/- necroză fibrinoidă;

• gradul I – infiltrat celular interstițial;

• gradul II – afectare tubulară importantă + modificări intimale arteriolare;

• gradul III – infiltrat celular difuz, afectare vasculară severă până la necroză fibrinoidă

• diagnostic diferențial cu:

• NTAc – infiltrat celular sărac, leziuni tubulare severe cu necroză și regenerare tubulară;

• toxicitatea CSA – patognomonic: microtromboze glomerulare și arteriolare, vacuolizări în celulele proximale tubulare și necroza tubulară, leziuni microangiopatice, fibroză interstițială difuză sau în benzi;

• PNFA – infiltrat PMN și microabsece intrarenale.

• tratament – medicamentos, conform protocolului terapeutic al fiecărui centru de transplant.

Rejetul cronic

• pierderea lentă, progresivă și ireversibilă a funcției renale la > 6 luni postTR;

• nu este obligatorie prezența Rj acut în antecedente;

• s-ar presupune IS suboptimală;

• infecția CMV și toxicitatea CSA - factori predispozanți;

• histologic – lobularizarea mezangiului, reducerea volumului glomerular prin ischemie, îngroșarea MBG, chiar G sclerohialini; obstrucție vasculară importantă prin proliferare intimală, necroza mediei cu depunere de fibrină, atrofia mediei; atrofii tubulare cu dispariția lumenului, fibroză interstițială;

• diagnostic diferențial – rejetul acut, infecția cronică a parenchimului renal, modificări induse de HTA, toxicitatea CSA, recurența bolii primare.

• tratament – îndoielnic.

Bibliografie

1. Sayegh MH, Watschinger B, Carpenter MB. Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. Transplantation 57:1295, 1994.

2. Moller E. Cell interactions and cytokines in transplantation immunity. Transplant Proccedings 27:24, 1995.

3. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S. Mycophenolate Mofetil in renal allograft recipients. Transplantation 63:39, 1997.

4. Japanese FK 506 Study Group. Long-term study in kidney transplantation. Transplant Proccedings 27:818-821, 1995.

5. Amemiya H, Kyo M and the Japan Collaborative Transplant Study Group of NKT-01. Outline and long-term prognosis in 15-Deoxyspergualin treated cases. Transplant Proccedings 28:1156-1158, 1996.

6. Floge J, Burg M, Kliem V. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation: not a benign condition. NDT 13:1933-1935, 1998.

7. Manikkam Suthanthiran. Acute rejection of renal allografts: mechanistic insights and therapeutic options. Kidney International 51:1289-1302, 1997.

8. Netzer KO, Merkel F, Weber M. Goodpasture syndrome and end-stage renal failure – to transplant or to not transplant NDT 13:1346-1348, 1998.

9. Solez K, Axelsen RA, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney International 44:411-422, 1993.

capitolul 20

TESTE DE EVALUARE

Ciocâlteu Alexandru, Rădulescu Daniela

1. Azotemia prerenală este însoțită întotdeauna de:

A. declin al ratei filtrării glomerulare;
B. integritate a parenchimului renal;
C. perturbarea volumului de fluid extracelular;
D. oligurie;
E. creșterea uremiei și creatininemiei.

Corect: A,B,C,E

2. Hipoperfuzia renală severă este însoțită de:

A. leziune renală parenchimatoasă;
B. activarea baroreceptorilor;
C. activarea sistemului nervos simpatic;
D. activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
E. inhibarea secreției hormonului antidiuretic.

Corect: A,B,C,D

3. Azotemia renală este rapid reversibilă:

A. după administrarea inhibitorilor pompei de protoni;
B. după restaurarea fluxului sanguin renal;
C. după restaurarea presiunii filtrării glomerulare;
D. nu este reversibilă impunând utilizarea hemodializei;
E. după administrarea a 100 ml soluție molară NaHCO3 .

Corect: B,C

4. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene pot precipita insuficiența renală acută prin:

A. hiperparatiroidism secundar;
B. inhibarea ciclooxigenazei;
C. hiperaldosteronism;
D. inhibarea biosintezei prostaglandinelor;
E. hipercalciurie.

Corect: B,D

5. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot precipita insuficiență renală acută prin:

A. scăderea presiunii de filtrare glomerulare;
B. scăderea presiunii arteriale sistemice;
C. inhibarea constricției selective a arteriolelor eferente;
D. inhibarea xantin-oxidazei;
E. hipercatabolism proteic.

Corect: A,B,C

6. Azotemia din hepatopatiile severe:

A. se poate instala progresiv;
B. poate fi precipitată de hipovolemie;
C. poate fi precipitată de administrarea diureticelor;
D. poate fi precipitată de medicația nefrotoxică;
E. este remisă spectaculos prin administrarea de beta-blocante.

Corect: A,B,C,D

7. Insuficiența renală acută intrinsecă ischemică apare cel mai frecvent:

A. după intervenții chirurgicale cardiovasculare majore;
B. în secreția inadecvată de hormon antidiuretic;
C. în septicemii;
D. în litiaza coraliformă bilaterală;
E. după adenomectomia de prostată.

Corect: A,B,C

8. În faza incipientă a insuficienței renale acute ischemice:

A. se produce hiperfiltrare glomerulară;
B. este alterată energetica celulară;
C. este perturbat transportul ionic;
D. afectarea renală este agravată prin restabilirea fluxului sanguin renal;
E. este alterată integritatea mebranei tubulare.

Corect: B,C,E

9. În faza de stare a insuficienței renale acute ischemice:

A. rata filtrării glomerulare crește rapid;
B. se instalează poliuria;
C. apar complicațiile uremice;
D. este corectată hemodinamica sistemică;
E. vasoconstricția intrarenală este persistentă.

Corect: C,D,E

10. Aminoglicozidele produc insuficiență renală acută prin:

A. leziuni mitocondriale;
B. inhibiția ATP-azei;
C. activarea transportului solviților;
D. hipercalcemie;
E. mioglobinurie.

Corect: A,B

11. Nefrotoxinele endogene care pot produce insuficiență renală acută sunt:

A. urații;
B. hemoglobina;
C. reticulocitele;
D. hematocritul;
E. citrații.

Corect: A,B

12. Insuficiența renală acută din mielom se datorează:

A. cilindrilor intratubulari;
B. toxicității directe a lanțurilor ușoare asupra celulelor epiteliale tubulare;
C. leziunilor vasculare;
D. leziunilor glomerulare;
E. toxicității directe a lanțurilor ușoare asupra maculei densa.

Corect: A, B

13. Azotemia postrenală acută:

A. este inițial asociată cu creșterea fluxului sanguin renal;
B. este însoțită de proteinurie de rang nefrotic;
C. este ireversibilă;
D. evoluează totdeauna cu necroză corticală bilaterală;
E. evoluează totdeauna cu necroză corticală unilaterală.

Corect: A

14. Insuficiența renală acută acutizată, spre deosebire de insuficiența renală acută:

A. nu este însoțită de anemie;
B. evoluează cu neuropatie;
C. este rapid reversibilă;
D. are modificări ecografice cvasicaracteristice;
E. evoluează cu diureză păstrată.

Corect: B,D

15. Insuficiența renală acută din nefrita interstițială alergică:

A. este certă numai prin dovedirea hipersensibilității sistemice;
B. este însoțită de stenoza arterelor renale;
C. este însoțită de necroză corticală bilaterală;
D. evoluează întotdeauna cu diureză păstrată;
E. evoluează cu febră.

Corect: E

16. În azotemia prerenală, sedimentul celular:

A. este acelular;
B. poate conține hematii dismorfe;
C. este însoțită de cilindrurie leucocitară;
D. este însoțită de cilindrurie eritrocitară;
E. este însoțită de bacteriurie.

Corect: A

17. Pentru insuficiența renală acută ischemică sau nefrotoxică este caracteristică:

A. cilindruria hialină;
B. cilindruria leucocitară;
C. cilindruria granulară pigmentată;
D. cilindruria eritrocitară;
E. proteinuria nefrotică.

Corect: C

18. Pentru insuficiența renală acută din nefrita interstițială alergică sunt caracteristici:

A. bacteriuria;
B. cilindrii leucocitari;
C. cilindrii ceroși;
D. cilindri granuloși pigmentați;
E. cilindrii granuloși nepigmentați.

Corect: B,E

19. Insuficiența renală acută din intoxicația cu etilen-glicol este sugerată de:

A. hiperoxalurie;
B. hipercalciurie;
C. hiperuricozurie;
D. cilindrurie leucocitară;
E. diminuarea kalemiei.

Corect: A

20. Sindromul hepatorenal este demonstrat de:

A. hematurie macroscopică;
B. cilindrurie leucocitară;
C. hemoglobinurie;
D. mioglobinurie;
E. bilirubinurie.

Corect: E

21. Pentru diferențierea formei nefrotoxice, prerenale sau ischemice de insuficiență renală acută se folosește:

A. clearance-ul de uree;
B. clearance-ul de PAH;
C. excreția fracționată a sodiului;
D. raportul natriureză per kaliureză;
E. extracția urinară de uree.

Corect: C

22. Insuficiența renală acută ce evoluează cu "hiatusuri ionice" are etiologie probabilă:

A. nefrita interstițială alergică;
B. intoxicația cu etilenglicol;
C. pielonefrita acută;
D. hipertensiunea malignă;
E. intoxicația cu metanol.

Corect: B,E

23. Eozinofilia sistemică sugerează ca etiologie a insuficienței renale acute:

A. glomerulonefrita acută;
B. nefrita interstițială alergică;
C. boala ateroembolică;
D. poliarterita nodoasă;
E. sindromul hemolitic uremic.

Corect: B,C,D

24. În insuficiența renală acută, radiografia renală simplă:

A. ar trebui evitată;
B. este utilă doar dacă se suspectează o nefrolitiază;
C. este utilă în azotemia prerenală;
D. este indicată în fibroza retroperitoneală;
E. este test diagnostic în necroza tubulară acută.

Corect: B

25. Biopsia renală poate fi folosită când etiopatogenia probabilă a insuficienței renale acute este:

A. nefrotoxică;
B. ischemică;
C. glomerulonefrite;
D. în insuficiența renală acută din nefritele interstițiale alergice;
E. în insuficiența renală acută din purpura trombotică trombocitopenică.

Corect: C,D,E

26. Sunt considerate complicații ale insuficienței renale acute:

A. trombocitopenia;
B. hiponatremia;
C. hiperkalemia;
D. hipercalcemia;
E. alcaloza metabolică.

Corect: B,C

27. Supraîncărcarea volemică din insuficiența renală acută:

A. este consecința diminuării excreției de apă și sare;
B. poate precipita edemul pulmonar;
C. este însoțită de hipernatremie;
D. poate fi agravată iatrogen;
E. agravează hiperuricemia.

Corect: A,B,D

28. Hiperkalemia din insuficiența renală acută:

A. este diminuată de acidoza metabolică;
B. este severă la pacienții cu rabdomioliză;
C. este severă la pacienții cu diureză păstrată;
D. crește cu 5mmol/l pe zi la pacienții anurici;
E. este accentuată de alcaloza metabolică.

Corect: B

29. Acidoza metabolică în insuficiența renală acută:

A. este rezultatul catabolismului proteic și anuriei;
B. este însoțită de o gaură cationică severă;
C. este accentuată de hiperproducția acidotică endogenă;
D. poate fi parțial compensată prin hiperventilație;
E. este agravată de bolile hepatice coexistente.

Corect: A,C,D,E

30. Hiperfosfatemia în insuficiența renală acută:

A. este severă la pacienții cu hipercatabolism;
B. este severă în rabdomioliză, hemoliză, liză tumorală;
C. poate produce depozite metastatice de fosfat de calciu;
D. este însoțită de hipercalcemie;
E. este însoțită de hipercalciurie.

Corect: A,B,C

31. Poliuria fazei de recuperare a insuficienței renale acute:

A. poate produce hipovolemie;
B. poate relua cercul vicios al ischemiei renale;
C. poate produce azotemie prerenală;
D. poate fi însoțită de hipokalemie;
E. poate fi însoțită de hiponatremie.

Corect: A,B,C,D

32. Diureza alcalină forțată este utilă în prevenirea și tratamentul insuficienței renale acute din:

A. nefropatia oxalică;
B. sindromul hemolitic uremic;
C. nefropatia urică acută;
D. rabdomioliză;
E. intoxicația cu metale grele.

Corect: C,D

33. Restabilirea volemiei în azotemia prerenală:

A. se face sub controlul presiunii venoase centrale;
B. se face sub controlul presiunii capilare pulmonare;
C. se face cu soluții hiperosmolare la uremii peste 300mg%;
D. se face sub controlul pH-ului sanguin;
E. se face sub controlul pH-ului urinar.

Corect: A,B

34. Tratamentul hiperfosfatemiei din insuficiența renală acută se face cu:

A. rășini schimbătoare de ioni Na/K;
B. rășini schimbătoare de ioni Na&Ca;
C. carbonat de sodiu;
D. carbonat de calciu;
E. hidroxid de aluminiu.

Corect: D,E

35. Indicații pentru dializă în insuficiența renală acută, dacă tratamentul conservator este ineficient:

A. hiperkalemia;
B. hiperuricemia;
C. hipocalcemia;
D. hiperfosfatemia;
E. acidoza metabolică.

Corect: A,E

36. Dopamina în insuficiența renală acută:

A. se administrează după/concomitent cu corecția volemiei;
B. doza de 1-5 micrograme/kg/minut;
C. inhibă excreția de apă și sare;
D. crește fluxul sanguin renal;
E. scade rata filtrării glomerulare.

Corect: A,B,D

37. Anemia severă (< 7g Hb%) în insuficiența renală acută impune tratament de urgență cu:

A. sânge integral;
B. masă eritrocitară;
C. eritropoietină;
D. fier intravenos;
E. fier per os.

Corect: A,B

38. Tehnicile de dializă continuă necesită:

A. cateter peritoneal;
B. crearea unei fistule arteriovenoase;
C. anticoagulare sistemică;
D. canulare arterială;
E. imobilizare la pat.

Corect: A,D,E

39. Rata mortalității la bolnavii cu insuficiența renală acută:

A. este dependentă de boala primară;
B. este crescută în insuficiența multiplă de

organe;
C. este scăzută – comparativ – la bolnavii cu diureză păstrată;
D. este scăzută la cei cu creatininemie inițială peste 3mg%;
E. este dependentă de coexistența unor boli debilitante.

Corect: A,B,C,E

40. Reducerea masei renale cauzează:

A. hipertrofie structurală a nefronilor restanți;
B. hipertrofie funcțională a nefronilor restanți;
C. hipofosfatemie;
D. hipoalbuminemie;
E. creșterea valorilor clearance-ului de creatinină.

Corect: A,B

41. Ureea, ca toxină uremică în insuficiența renală cronică produce:

A. anemie;
B. hipocalcemie;
C. hiperparatiroidism;
D. anorexie;
E. vărsături.

Corect: D,E

42. În insuficiența renală cronică, crește nivelul sanguin al următorilor hormoni:

A. insulina;
B. prolactina;
C. testosteronul;
D. cortizolul;
E. parathormonul.

Corect: A,B,E

43. Hipotermia din insuficiența renală cronică:

A. este datorată inhibiției ciclooxigenazei;
B. este datorată inhibiției pompei de sodiu;
C. este corelată cu nivelul calcemiei;
D. este accentuată de dializă;
E. este secundară hiperglicemiei.

Corect: B

44. Intoleranța la glucoză a uremicului cronic este cauzată de:

A. deficitul intracelular de sodiu;
B. acidoza metabolică;
C. nivelurile scăzute de glucagon;
D. nivelurile crescute de catecolamine;
E. diminuarea prolactinei.

Corect: B,D

45. La diabeticii insulino-necesitanți cu insuficiență renală cronică, necesarul de insulină scade:

A. paralel cu progresia uremiei;
B. datorită reducerii aportului de glucide;
C. reducerii catabolismului insulinei;
D. creșterii calcemiei;
E. hiperparatiroidismului.

Corect: A,B,C

46. Tulburările dermatologice cele mai frecvente în uremia cronică sunt:

A. hiperpigmentare pseudoadisoniană;
B. prurit;
C. leziuni de grataj;
D. echimoze;
E. hipotermie.

Corect: A,B,C,D,E

47. Corecția hiperkalemiei severe se face cu:

A. bicarbonat de sodiu;
B. furosemid;
C. spironolactonă;
D. insulină + glucoză i.v.;
E. fludrocortizon.

Corect: A,B,D,E

48. Hipokalemia în insuficiența renală cronică:

A. este neobișnuită;
B. se poate datora diureticelor;
C. se poate datora pierderilor gastrointestinale;
D. se poate datora unei tubulopatii;
E. se poate datora unei glomerulopatii.

Corect: A,B,C,D

49. Anomaliile scheletice din insuficiența renală cronică sunt:

A. exacerbarea creșterii osoase;
B. osteomalacia;
C. osteita fibroasă chistică;
D. osteoscleroza;
E. nanismul renal.

Corect: B,C,D,E

50. Osteomalacia indusă de aluminiu la dializații cronic se manifestă mai ales la:

A. sacru;
B. colul femural;
C. calota craniană;

D. stern;
E. coaste.

Corect: B

51. Pericardita la pacienții corect dializați poate avea următoarele cauze:

A. hiperfosfatemie;
B. hiperkalemie;
C. infarct miocardic;
D. chirurgie cardiacă;
E. hipercalcemie.

Corect: C,D

52. Anemia din insuficiența renală cronică:

A. se datorează diminuării sintezei de eritropoietină;
B. se datorează unui defect intracorpuscular;
C. dispare după inițierea dializei;
D. dispare după administrarea de fier;
E. dispare după administrarea de sare iodată.

Corect: A

53. Rezistența la eritropoietină are drept cauză:

A. hipertiroidismul;
B. hipokalemia;
C. intoxicația cu aluminiu;
D. stările inflamatorii cronice;
E. hemocromatoza.

Corect: C,D

54. Transfuziile în insuficiența renală cronică:

A. inhibă eritropoieza;
B. pot crește kalemia;
C. pot accentua acidoza metabolică;
D. duc la progresia bolii renale primare;
E. cresc nivelul hemosiderozei.

Corect: A,B,C,E

55. La defectele de coagulare din insuficiența renală cronică contribuie:

A. poliglobulia;
B. prelungirea timpului de sângerare;
C. creșterea activității factorului III palchetar;
D. anomalii de adezivitate plachetară;
E. deteriorarea consumului de protrombină.

Corect: B,D,E

56. Coagulopatia din insuficiența renală cronică poate fi anulată cu:

A. oxitocină;
B. crioprecipitat;
C. eritropoietină;
D. alimentație bogată în fosfați;
E. desmopresin.

Corect: B,C,E

57. Deteriorarea funcției leucocitelor în insuficiența renală cronică este datorată:

A. acidozei;
B. hipoglicemiei;
C. malnutriției;
D. hiperosmolarității serice;
E. activării citokinelor.

Corect: A,C,D

58. Anomaliile neurologice obișnuite în uremia terminală pot fi:

A. paralizia de sciatic popliteu extern;
B. sindromul Guillain-Barre;
C. miocloniile;
D. neuropatia periferică;
E. paralizia de nerv facial.

Corect: C,D

59. Demența de dializă:

A. apare după primele dialize;
B. se manifestă prin cefalee și convulsii;
C. este însoțită de mioclonii, convulsii;
D. este de cauză autoimună;
E. cedează la reluarea dializei.

Corect: C

60. Regimul alimentar hipoproteic la uremicul cronic:

A. nu este indicat după inițierea dializei;
B. nu este indicat la proteinemie sub 3g%;
C. diminuă progresia bolii renale primare;
D. agravează hiperfosfatemia;
E. este recomandat la bolnavii cu proteinurie nefrotică.

Corect: A,B,C

61. Terapia hipertensiunii arteriale esențiale cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei în insuficiența renală cronică:

A. scade proteinuria;
B. diminuă diureza;
C. poate produce hiperkalemie;
D. crește retenția azotată;
E. scade albuminemia.

Corect: A,B,C,D

62. Scăderea ratei filtrării glomerulare din sindromul nefritic acut se datorează:

A. obstrucției tubulare;
B. diminuării volemiei;
C. hipernatremiei;
D. obstrucției lumenului capilar glomerular;
E. vasoconstricției intrarenale.

Corect: B,E

63. Sumarul de urină în sindromul nefritic acut evidențiază:

A. cilindrii ceroși;
B. hematii deformate;
C. leucocite peroxidazo-pozitive;
D. proteinurie nefrotică;
E. lizozimurie excesivă.

Corect: B

64. Modificarea anatomopatologică în glomerulonefrita rapid progresivă este:

A. proliferare endotelială;
B. scleroză focală;
C. scleroză segmentară;
D. proliferare extracapilară;
E. leziuni minime.

Corect:D

65. Markerii serologici în sindromul nefritic și glomerulonefrita rapid progresivă sunt:

A. nivelul C1;
B. titrul proteinei C reactive;
C. titrul anticorpilor antimembrană bazală glomerulară;
D. anticorpi citoplasmatici antineutrofilici;
E. anticorpi anti ADN.

Corect: A, C, D

66. În boala renală ANCA-asociată:

A. titrurile de anticorpi antimembrană bazală glomerulară sunt scăzute;
B. nivelul complementului seric este normal;
C. apar depozite peritubulare granulare;
D. se obstruează lumenul tubular prin complexe imune;
E. glomerulii sunt optic normali.

Corect: A,B

67. În glomerulonefrita difuză acută, microscopia în imunofluorescență evidențiază:

A. depozite lineare de IgG și IgM;
B. depozite lineare de IgA;
C. depozite granulare de IgG;
D. depozite de C3;
E. depozite amiloidotice.

Corect: C,D

68. În glomerulopatiile cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară prezența ANCA:

A. induce proliferare extracapilară;
B. evoluția este rapid progresivă;
C. prognosticul este favorabil;
D. induce hematurie macroscopică intermitentă;
E. induce fenomene ateroembolice.

Corect: C

69. Glomerulonefrita proliferativă difuză prin complexe imune:

A. este o complicație a nefropatiei diabetice;
B. este o complicație a amiloidozei;
C. este o complicație a endocarditelor bacteriene acute sau subacute;
D. evoluează cu hipocomplementemie;
E. evoluează cu ANCA.

Corect: C,D

70. Boala antimembrană bazală glomerulară:

A. are ca traducere histopatologică prezența de „semilune";
B. are evoluție rapid progresivă;
C. evoluează, de regulă, favorabil;
D. este însoțită de bacteriurie asimptomatică;
E. este însoțită de leucociturie peroxidazo-pozitivă.

Corect: A,B

71. O predispoziție genetică în boala antimembrană bazală glomerulară este sugerată de:

A. asocierea de HLA-B27;
B. frecvență crescută la pacienți cu cromozom Philadelphia;
C. asocierea cu HLA-DRW2;
D. concomitența nefropatiei cu IgA;
E. concomitența bolii polichistice renale dobândite.

Corect: C

72. Hemoptizia în boala antimembrană bazală glomerulară:

A. precede boala;
B. se datorează hipertensiunii pulmonare func-

ționale;
C. este însoțită, de regulă, de hipertensiune arterială sistemică;
D. se datorează frecventelor tulburări de coagulare;
E. se datorează, de regulă, hipervolemiei.

Corect: A

73. Cauze ale sindromului reno-pulmonar pot fi:

A. vasculite;
B. boala legionarilor;
C. pneumonia cu Klebsiella;
D. sindromul Goodpasture;
E. stenoza mitrală.

Corect: A,B,D

74. Pentru terapia nefritelor antimembrană bazală glomerulară sunt folosite:

A. plasmafereza;
B. ciclofosfamida;
C. glucocorticoizii;
D. azathioprina;
E. rașini schimbătoare de ioni.

Corect: A,B,C,D

75. Sindromul nefrotic este caracterizat de:

A. proteinurie mai mare de 3,5 g/1,73mp/24 ore;
B. hipocoagulabilitate;
C. hiperlipemie;
D. hiperalbuminemie;
E. lipidurie.

Corect: A, C, E

76. Creșterea susceptibilității la infecții în sindromul nefrotic are drept cauză:

A. scăderea albuminemiei;
B. scăderea IgG;
C. leucopenia;
D. cilindruria leucocitară;
E. bacteriuria.

Corect: B

77. Proteinuria tubulară:

A. nu poate produce sindrom nefrotic;
B. este constituită predominent din albumină;
C. este o proteinurie de exces;
D. este însoțită de diminuarea serică a IgG;
E. este însoțită de diminuarea serică a hormonilor tiroidieni.

Corect: A

78. Boala glomerulară cu leziuni minime:

A. evoluează cu scăderea densității urinare;
B. evoluează frecvent cu hipertensiune arterială;
C. evoluează frecvent cu insuficiență renală cronică;
D. evoluează cu glomeruli optic normali;
E. evoluează cu proteinurie neselectivă.

Corect: D

79. Cauze ale bolii cu leziuni minime:

A. nefropatia cu IgA;
B. boala Hodgkin;
C. ciclofosfamida;
D. diabetul zaharat;
E. pericardita constrictivă.

Corect: B, D

80. Administrarea ciclosporinei în boala glomerulară cu leziuni minime:

A. este contraindicată;
B. e o alternativă la agenții citotoxici;
C. e o opțiune pentru remisiunile spontane;
D. recăderile sunt frecvente la întreruperea tratamentului;
E. induce fenomene lupus-like.

Corect: B,D

81. Glomerulonefrita membranoasă:

A. este rară la copii;
B. este mai frecventă la femei;
C. evoluează cu proteinurie selectivă;
D. evoluează rar cu hipertensiune arterială;
E. complementul seric este scăzut.

Corect: A

82. Medicamentele care pot produce glomerulopatie membranoasă sunt:

A. antiinflamatorii nesteroidiene;
B. captopril;
C. săruri de mercur;
D. săruri de aur;
E. ciclofosfamidă.

Corect: A,B,C,D

83. Pacienții cu tipul I de glomerulonefrită membranoproliferativă prezintă:

A. proteinurie minimă;
B. C3 scăzut;
C. asociere cu infecții cronice;
D. asociere cu litiază fosfocalcică;

E. diureză nemodificată.

Corect: B,C

84. Medicamentele hipolipemiante în sindromul nefrotic:

A. se indică la un nivel al colesterolului peste 300mg%;
B. se indică la un nivel al trigliceridelor peste 200mg%;
C. administrarea lor se face numai concomitent cu administrarea albuminei;
D. nu sunt eficiente;
E. sunt indicate numai în cazul unei lipidurii peste 3,5 g/1,73mp.

Corect: D

85. Rezistența la heparină la bolnavii cu sindrom nefrotic și boală tromboembolică are drept cauză:

A. trombocitopatia;
B. scăderea factorului I;
C. scăderea antitrombinei III;
D. hiperlipemia;
E. hipocomplementemia.

Corect: C

86. Sindromul Alport:

A. este cea mai frecventă formă de glomerulopatie cu leziuni minime;
B. evoluează cu hematurie izolată;
C. evoluează spre remisiune spontană;
D. se asociază cu surditate;
E. evoluează cu proteinurie de exces.

Corect: B,D

87. Nefropatia cu IgA:

A. are anomalii renale și serologice ca în nefropatia lupică;
B. de regulă, este idiopatică;
C. poate fi acutizată de efort;
D. evoluează cu hematurie;
E. evoluează frecvent cu hipertensiune arterială.

Corect: B,C,D

88. Microscopia optică în nefropatia cu IgA evidențiază:

A. proliferare endotelială;
B. proliferare extracapilară;
C. necroză tubulară;
D. proliferare mezangială;
E. depozite mezangiale de IgA și C3.

Corect: D

89. Factorii de predicție pentru prognostic nefavorabil în nefropatia cu IgA sunt:

A. hipertensiunea;
B. sexul feminin;
C. proteinuria nefrotică;
D. dislipidemia;
E. corticorezistența.

Corect: A,C

90. Proteinuria persistentă poate avea drept cauză:

A. mielom multiplu;
B. glomerulopatii;
C. boli tubulare;
D. boli interstițiale;
E. anomalii congenitale ale tractului urinar.

Corect: A,B,C,D

91. Scăderea ratei filtrării glomerulare în glomerulopatia acută are drept cauză:

A. proteinuria concomitentă;
B. leucocituria;
C. obstrucția lumenului capilar glomerular;
D. proliferarea celulelor glomerulare intrinseci;
E. expansiunea lichidului extracelular.

Corect: C,D

92. Modificările urinare în glomerulopatia acută sunt:

A. cilindrii hematici;
B. proteinurie nefrotică;
C. hematii deformate;
D. scăderea densității urinare;
E. bacteriurie.

Corect: A,C

93. Leziunea anatomopatologică din glomerulopatia nefritică acută este de tip:

A. glomerulopatie cu depozite de IgA;
B. glomerulopatie cu membrană bazală subțire;
C. necroză hialină;
D. glomerulopatie proliferativă;
E. hipertrofie mezangială.

Corect: D

94. Opsiuria poate fi întâlnită în:

A. sindromul nefrotic;
B. nefropatiile tubulare cronice;
C. litiaza cu fosfat amoniacomagnezian;

D. litiaza urică;
E. litiaza fosfocalcică.

Corect: A

95. Nicturia este întâlnită în:

A. adenomul de prostată;
B. insuficienţa cardiacă;
C. tuberculoza reno-urinară;
D. litiaza vezicală;
E. hepatita cronică cu virus B.

Corect: B

96. Chiluria este întâlnită în:

A. sindromul nefrotic idiopatic;
B. filarioză;
C. nefropatia cu IgA;
D. vasculite;
E. malarie.

Corect: B

97. Pierderea masei nefronilor poate produce:

A. poliurie;
B. glomeruloscleroza focală și segmentală;
C. poliglobulie;
D. creșterea retenţiei azotate;
E. densitate urinară crescută.

Corect: A,B,D

98. Polachiuria nocturnă însoţeşte:

A. glomerulopatiile acute;
B. glomerulopatiile cronice;
C. nefrita interstiţială acută alergică;
D. tuberculoza reno-urinară;
E. nefropatia de reflux.

Corect: D

99. Cauza obişnuită a hipertensiunii arteriale în uremia terminală este:

A. hiperparatiroidismul;
B. hiperaldosteronismul;
C. hipervolemia;
D. hiperreninemia;
E. poliglobulia.

Corect: C

100. Măsurile nespecifice de reducere a proteinuriei în sindromul nefrotic sunt:

A. dieta cu exces de proteine;
B. antiinflamatoriile nesteroidiene;
C. inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
D. betablocantele;
E. calcimimeticele.

Corect: B,C

101. Leziunea glomerulară tipică în poliarterita nodoasă este:

A. hipertrofia mezangială;
B. necroza tubulară;
C. colapsul ischemic;
D. tendinţa spre atrofie;
E. arterita cu celule gigante.

Corect: C,D

102. Tratamentul actual al glomerulopatiilor din poliarterita nodoasă constă în administrarea de:

A. antiagregante plachetare;
B. heparină;
C. glucocorticoizi;
D. ciclofosfamidă;
E. metotrexat.

Corect: C,D

103. Leziunea glomerulară din purpura Henoch-Schönlein:

A. este identică cu cea din nefropatia cu IgA;
B. depozite mezangiale de IgG;
C. proliferare strict endotelială;
D. proliferare strict extracapilară;
E. necroză tubulară.

Corect: A

104. Leziunea glomerulară în lupusul eritematos sistemic este declanşată prin:

A. anticorpi antimembrană bazală glomerulară;
B. formarea complexelor imune în capilarul glomerular;
C. microangiopatia trombotică;
D. obstrucţia tubulară cu lanţuri uşoare;
E. obstrucţia tubulară cu mioglobină.

Corect: B, C

105. Anomalii serologice în nefrita lupică activă:

A. complement seric scazut;
B. anticorpi anti ADN dublu catenar;
C. hipercomplementemie;
D. prezenţa de IgA ca depozite cutanate;
E. hipofibrinogenemie.

Corect: A, B

106. În sindromul Churg Strauss afectarea renală:

A. evoluția este rapid progresivă spre insuficiență renală cronică;
B. se manifestă prin proteinurie sub 1g/litru;
C. afectarea este – vasculară;
D. afectarea este – interstițială;
E. leziunile sunt extraglomerulare.

Corect: B,C,D,E

107. Afectarea renală în poliartrita reumatoidă:

A. este foarte frecventă;
B. este cauzată de depozitele de amiloid;
C. este cauzată de lanțurile ușoare;
D. poate fi iatrogenă;
E. este cauzată de hipercalciurie.

Corect: B, D

108. Tratamentul amiloidozei renale:

A. este ineficient;
B. nu este necesar datorită remisiunilor spontane;
C. constă în ciclofosfamidă + azathioprină;
D. constă în metotrexat + clorambucil;
E. medicația nu se administrează decât parenteral.

Corect: A

109. Afectarea renală din macroglobulinemia Waldenstrom:

A. este secundară hipercalciuriei;
B. se produce prin depozite de material eozinofilic amorf în capilarele glomerulare;
C. se poate însoți de amiloidoză renală;
D. este secundară hiperuricemiei;
E. este secundară hiponatremiei.

Corect: B, C

110. Efectele secundare ale antiinflamatoarelor nesteroidiene pot fi:

A. litiaza renală;
B. sindromul nefrotic;
C. dispar la întreruperea tratamentului;
D. hipokalemia;
E. necroza papilară.

Corect: B,C,E

111. Nefropatia membranoasă poate avea drept cauză medicamentoasă:

A. heroina;
B. ciprofloxacinul;
C. penicilamina;
D. captoprilul;
E. mercurul.

Corect: C,D,E

112. Glomerulonefrita proliferativă cu vasculită poate avea drept cauză medicamentoasă:

A. allopurinolul;
B. penicilina;
C. tiazidele;
D. antiinflamatoarele nesteroidiene;
E. rifampicina.

Corect: A,B, C

113. Glomeruloscleroza focală și segmentară poate avea drept cauză medicamentoasă:

A. antiinflamatoarele nesteroidiene;
B. inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
C. heroina;
D. rifampicina;
E. meticilina.

Corect: C

114. Boala cu leziuni minime glomerulare poate avea drept cauză medicamentoasă:

A. penicilamina;
B. antiinflamatoarele nesteroidiene;
C. inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
D. colchicina;
E. allopurinolul.

Corect: B

115. În siclemie leziunea anatomopatologică obișnuită este:

A. boala cu leziuni minime;
B. proliferarea mezangială;
C. glomeruloscleroza focală și segmentară;
D. nefropatia membranoasă;
E. leziunile extracapilare.

Corect: C

116. Glomerulonefrita membranoproliferativă se poate asocia cu următoarele boli infecțioase:

A. endocardita bacteriană subacută;
B. infecția cu virus hepatitic B;
C. infecția cu virus hepatitic C;
D. filarioza;
E. lepra.

Corect: A,B,C

117. Nefropatia membranoasă se poate asocia cu următoarele boli infecțioase:

A. sifilis;
B. infecția cu virus hepatitic B;
C. infecția cu virus hepatitic C;
D. febra tifoidă;
E. lepra.

Corect: A,B,C,E

118. Glomeruloscleroza focală și segmentară se poate asocia cu următoarele boli infecțioase:

A. filarioza;
B. infecția cu HIV;
C. sifilis;
D. schistosomiaza;
E. infecția cu virus hepatitic B.

Corect: B,D

119. Majoritatea leziunilor renale nefrotice din boala Hodgkin sunt de tip:

A. membranoproliferativ;
B. leziuni minime;
C. proliferare endocapilară;
D. proliferare extracapilară;
E. proliferare mezangială.

Corect: B

120. Leziunile vasculare sunt cauze ale bolilor renale tubulointerstițiale în:

A. nefropatia asociată SIDA;
B. nefropatia din siclemie;
C. rinichiul spongios medular;
D. rinichiul polichistic;
E. nefrita de iradiere.

Corect: B

121. Nefropatia analgetică:

A. evoluează frecvent cu necroză papilară;
B. are piurie sterilă;
C. are densitate urinară scăzută;
D. este mai frecventă la bărbați;
E. evoluează, de regulă, cu polachidisurie.

Corect: A,B,C

122. Nefropatia saturnină cronică prezintă caracteristic:

A. creatininemie crescută;
B. hiperfosfatemie;
C. hiperuricemie;
D. natriureză excesivă;
E. hipocalcemie.

Corect: C

123. Leziunile cronice secundare administrării de ciclosporină sunt caracterizate prin:

A. scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare;
B. hipokalemie;
C. hiperuricemie;
D. proteinurie ușoară;
E. hipertensiune arterială.

Corect: A,D,E

124. Hipercalcemia cronică apare în:

A. hipertiroidism;
B. sarcoidoză;
C. mielom multiplu;
D. lupus eritematos sistemic;
E. granulomatoza Wegener.

Corect: B,C

125. Afectarea rinichilor în leucemie poate fi datorată:

A. infiltrării leucemice cronice;
B. hiperuricemiei;
C. hipercalcemiei;
D. lizozimuriei;
E. beta 2 microglobulinuriei.

Corect: B,C,D

126. Tromboza prin patologie intrinsecă a vaselor renale poate avea etiologie:

A. virală;
B. autoimună;
C. posttraumatică;
D. aterosclerotică;
E. inflamatorie.

Corect: C,D,E

127. Afecțiuni asociate cu tromboza de venă renală:

A. sindrom nefritic;
B. utilizarea de contraceptive orale;
C. traumatisme;

D. filarioză;
E. malarie.

Corect: B,C

128. Stenoza arterelor renale la femeile tinere are drept cauză:

A. hiperplazia mezangială;
B. necroza tubulară;
C. displazia fibromatoasă;
D. placă ateromatoasă la originea arterei renale;
E. nefropatia cu leziuni minime.

Corect: C

129. Manifestările clinice ale ischemiei renale sunt:

A. edeme;
B. oligoanurie;
C. retenție azotată progresivă;
D. claudicație intermitentă;
E. angor abdominal.

Corect: B,C

130. Tratamentul afectării renale din purpura trombotică trombocitopenică:

A. este ineficient;
B. se face cu glucocorticoizi;
C. plasmafereza este contraindicată;
D. poate obține remisiuni complete;
E. este, de regulă, dializa.

Corect: B,D

131. Leziunea specifică din nefroscleroza arteriolară benignă este localizată:

A. la nivelul arterelor mari;
B. la nivelul interstițiului;
C. la nivel endocapilar;
D. la nivel extracapilar;
E. la nivelul arteriolelor aferente.

Corect: E

132. Mecanismele fiziopatologice responsabile de transformarea nefrosclerozei hipertensive benigne în nefroscleroză hipertensivă malignă sunt:

A. scăderea oxidului nitric;
B. scăderea nivelului intrarenal de prostaglandine;
C. permeabilizarea pereților vasculari pentru fibrină;
D. activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
E. obstrucția tubulară.

Corect: C,D

133. Afectarea vaselor renale în sclerodermie constă în:

A. proliferarea intimei;
B. îngroșarea mediei;
C. depunere de colagen în adventice;
D. creșterea numărului de receptori endoteliali;
E. cilindruria hialină obstructivă.

Corect: A,B,C

134. În preeclampsia pură, localizarea primară a modificărilor patologice se află:

A. în macula densa;
B. în mezangiu;
C. extracapilar;
D. endotelial;
E. în membrana bazală glomerulară.

Corect: D

135. Hipertensiunea arterială diagnosticată în primul trimestru de sarcină poate fi:

A. secundară preeclampsiei;
B. secundară eclampsiei;
C. secundară unei nefropatii preexistente;
D. obișnuită în evoluția sarcinii;
E. secundară unei pielocistite acute.

Corect: C

136. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei produc insuficiență renală acută prin:

A. nefrită tubulointerstițială acută;
B. precipitare intratubulară;
C. compromitere a vasoconstricției adaptative a eferentei;
D. mecanism prerenal la bolnavii cu flux sanguin renal normal;
E. diminuarea nivelului seric de peptid natriuretic atrial.

Corect: C

137. Insuficiența renală acută prerenală este caracterizată de:

A. densitate urinară >1015;
B. proteinurie > 3,5 g/ 24 ore;
C. excreție fracționată a sodiului < 1%;
D. excreție fracționată a sodiului > 1%;
E. reversibilitate sub tratament;

Corect: A,C,E

138. *Precizați care din următoarele investigații paraclinice sunt sugestive pentru localizarea înaltă a ITU:*

A. leucociturie >500 leucocite/mm3 la probe Stansfeld Webb;
B. hematurie macroscopică;
C. alterarea capacității de concentrare maximă urinară;
D. creșterea valorilor uricemiei;
E. prezența în urină a bacteriilor învelite cu anticorpi.

Corect: E

139. *Tuberculoza urinaraă evoluează cu:*

A. polachiurie diurnă;
B. urini sterile pe medii uzuale;
C. nicturie;
D. opsiurie;
E. poliurie.

Corect: B

140. Bolnavă febrilă, cunoscută cu boală polichistică renală, prezintă dureri lombare bilaterale. Paraclinic: 12500 leucocite/mm3, sumar urină cu: densitate 1007, proteinurie nor dens, hematii frecvente, leucocite frecvente izolate și grupate. Diagnosticul cel mai probabil este:

A. pielonefrită acută;
B. glomerulonefrită difuză acută;
C. infecția chisturilor;
D. pielocistită acută;
E. scleroză glomerulară segmentală și focală.

Corect: C

141. *Glomerulonefrita cu leziuni minime se caracterizează prin:*

A. hematurie macroscopică recurentă;
B. proteinurie nefrotică;
C. corticorezistență;
D. proliferare mezangială;
E. proliferare endotelială.

Corect: B

142. *Valoarea normală a uricemiei este:*

A. 3-5 mg %;
B. 20-40 mg%;
C. 24-40 g/l;
D. 13-15g%;
E. 150 mg%.

Corect: A

143. *Următoarele medicamente pot provoca modificarea culorii urinei asemănătoare unei hematurii:*

A. nitrofurantoinul;
B. etambutolul;
C. rifampicina;
D. urovalidinul;
E. santonina.

Corect: C, D, E

144. *Complicațiile majore ale insuficienței renale acute în perioada de reluare a diurezei sunt:*

A. hiperkalemia;
B. complicații infecțioase;
C. sindroame hemoragipare;
D. hiperuricemia;
E. insuficiența ventriculară stângă.

Corect: B, C

145. *Markerul bioumoral al afectării renale incipiente în hipertensiunea arterială esențială este:*

A. hematuria microscopică;
B. proteinuria>1g/24 ore;
C. prezența cilindrilor granuloși;
D. microalbuminuria;
E. scăderea capacității de concentrare urinară.

Corect : D

146. *Tratamentul infecțiilor urinare prin terapie antibiotică în doză unică se indică în:*

A. infecții urinare joase la femei;
B. infecții urinare înalte la bărbați;
C. infecții urinare la purtătorii de sondă urinară a demeure;
D. prostatita acută;
E. infecții urinare la gravide.

Corect: A

147. *Glomerulonefrita membranoasă are caracteristic:*

A. evoluție ca sindrom nefritic acut;
B. hematuria recurentă;
C. proteinuria nefrotică;
D. necroza papilară recurentă;
E. proliferare endocapilară.

Corect: C

148. Litiaza coraliformă se asociază cu:

A. pH urinar acid;
B. pH urinar alcalin;
C. infecție cu bacil Koch;
D. suprainfecție cu germeni ureazosecretori;
E. infecție inițială cu germeni ureazosecretori.

Corect: B, E

149. Factorii favorizanți ai infecțiilor urinare în sarcină sunt:

A. hipoestrogenismul;
B. glicozuria;
C. staza;
D. reactivitate scăzută la infecții;
E. scăderea creatininuriei.

Corect: B, C

150. Spironolactona:

A. nu se administrează în insuficiența renală acută;
B. nu se administrează la dializați;
C. nu se recomandă în tuberculoza activă;
D. nu se administrează în hipokalemie;
E. nu se asociază cu digitala.

Corect : A, B

151. Hiperkaliureza se poate întâlni în:

A. nefrite tubulointerstițiale;
B. nefropatii tubulare;
C. după saluretice;
D. după spironolactonă;
E. în necroza corticală bilaterală;

Corect: A, B, C

152. Displazia fibromusculară a intimei arterei renale:

A. este întâlnită predominent la femei;
B. este întâlnită predominent la copii;
C. nu produce ocluzie completă a arterei renale;
D. este leziune aterosclerotică;
E. este întâlnită predominent la fumători.

Corect: A, C

153. Anemia din insuficiența renală cronică este caracterizată prin:

A. microcitoză, hipocromie;
B. rezistență la terapia marțială;
C. scăderea duratei medii de viață a eritrocitelor;
D. scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen;
E. este regulă la creatininemie > 3mg/dl.

Corect: B, C, E

154. Sumar de urină cu densitate 1003, proteine nor dens, rare leucocite, rare hematii poate fi întâlnit în:

A. pielonefrită cronică;
B. insuficiență cardiacă tratată cu diuretice;
C. pielonefrită acută;
D. necroză tubulară acută;
E. tubulopatie cronică.

Corect: A, B, D, E

155. Semiologia glomerulonefritei difuze acute include:

A. proteinurie;
B. hematurie;
C. hipertensiune arterială;
D. chiciura uremică;
E. parotidita.

Corect: A, B, C

156. Complicațiile litiazei reno-urinare sunt:

A. azotemia prerenală;
B. sindromul nefrotic pur;
C. sindromul nefrotic impur;
D. glomerulonefrita difuză acută;
E. metaplazia uroteliala.

Corect: E

157. Rinichiul "suculent" este întâlnit în:

A. glomerulonefrita rapid progresivă;
B. litiaza coraliformă;
C. pielonefrita acută;
D. pielonefrita xantogranulomatoasă;
E. refluxul vezico-ureteral.

Corect: B

158. Sumar de urină cu: densitate urinară 1020, proteine nor dens, leucocite frecvente izolate și grupate, cilindri leucocitari prezenți, rare hematii - poate fi întâlnit în:

A. cistita acută;
B. pielonefrita acută;
C. pielocistita acută;
D. pielocistita cronică;
E. pielonefrita cronică acutizată.

Corect: B

159. Mecanismele adaptative postnefrectomie unilaterală sunt:

A. hipertrofia anatomică și funcțională a rinichiului restant;
B. creșterea sensibilității nefronului distal la aldosteron;
C. scăderea factorului natriuretic;
D. reabsorbție crescută a fosfaților;
E. poliurie.

Corect : A, E

160. Bărbat de 60 ani, hipertensiv de 20 ani, având – în mod obișnuit - valori de 170/95 mmHg ale TA sub tratament antihipertensiv, instalează de 2 zile valori ale TA 230/150 mmHg, sumar de urină cu: proteinurie 400 mg/litru, rare hematii, rare leucocite; diagnosticul probabil:

A. glomerulonefrită difuză acută;
B. glomerulonefrită difuză cronică acutizată;
C. pielonefrită cronică;
D. stenoză de arteră renală;
E. feocromocitom.

Corect : D

161. Hiperkalemia poate fi întâlnită în:

A. acidoză;
B. anemie hipocromă;
C. hiperhidratare extracelulară;
D. distrugeri tisulare;
E. poliurie.

Corect: A, D

162. Sindromul nefrotic la un copil de 3 ani evoluează cu:

A. hematurie macroscopică;
B. hematurie microscopică;
C. proteinurie selectivă;
D. hipertensiune arterială;
E. cilindri eritrocitari.

Corect : C

162. Suspiciunea de stenoză a arterei renale este dată de:

A. hipertrofie de ventricul stâng;
B. leucociturie;
C. hematurie;
D. proteinurie;
E. asimetrie a dimensiunilor rinichilor.

Corect : E

163. Sumar de urină cu: densitate 1018, proteine nor dens, leucocite frecvente, hematii rare - poate fi întâlnit în:

A. pielocistita acută;
B. glomerulonefrita difuză acută;
C. pielonefrită cronică;
D. cistită acută;
E. glomerulonefrită difuză cronică.

Corect: A, B, D

164. Hiperinoza este întâlnită în:

A. sindromul nefritic acut;
B. intoxicație cu etilenglicol;
C. insuficiența renală cronică;
D. sindromul nefritic cronic acutizat;
E. intoxicația cu ciuperci.

Corect: A, D

165. Care din următoarele medicamente produc ginecomastie:

A. spironolactona;
B. minoxidilul;
C. digitala;
D. digoxinul;
E. izoniazida.

Corect: A, C

166. Cauzele hiperparatiroidismului din insuficiența renală acută sunt:

A. hipercalcemia;
B. nivelul crescut de calcitriol;
C. hipoplazia paratiroidiană;
D. creșterea degradării paratahormonului;
E. hipomagneziemia.

Corect: nici unul

167. Sindromul de insuficiență renală cronică se poate instala ca urmare a cronicizării următoarelor afecțiuni:

A. cistită cu Chlamydia;
B. pielocistită cronică;
C. pielită;
D. prostatită;
E. uretrită.

Corect: nici unul

168. Sindromul de insuficiență renală acută poate fi datorat următoarelor afecțiuni:

A. pielocistită acută;
B. nefropatia ischemică;
C. nefrită tubulointerstițială acută;

D. sindromul de liză tumorală;
E. nefropatia balcanică.

Corect: C, D

169. "Peritonita uremicului" are următoarele caracteristici:

A. este secundară hiperaluminemiei;
B. impune intervenţie chirurgicală de urgenţă;
C. este dată de germeni Gram negativi;
D. are evoluţie - de regulă - fatală;
E. răspunde numai la hemodializă.

Corect: E

170. Nefroscleroza hipertensivă evoluează cu:

A. proteinurie <1g/litru;
B. cilindri ceroşi;
C. celule Sternheimer Malbin;
D. hematurie macroscopică;
E. cilindrurie eritrocitară.

Corect: A

171 Tulburările de pigmentare a tegumentelor din insuficienţa renală cronică se datorează:

A. tulburărilor de cheratinizare;
B. unui defect de inducere a descuamării;
C. hiperparatiroidismului;
D. disfuncţiei glandelor sudoripare;
E. medicaţiei diaforetice.

Corect : nici unul

172. Uremidele apar în:

A. cistita acută;
B. pielocistita acută;
C. sindromul uretral acut;
D. bacteriuria asimptomatică;
E. pielonefrita acută.

Corect : nici unul

173. Efecte certe în diminuarea pruritului din insuficienţa renală cronică au:

A. paratiroidectomia subtotală;
B. xilină intravenos in perfuzie;
C. transplantul renal;
D. transfuzii repetate;
E. eritropoetina.

Corect : A, B, C

174. Pacientă în vârstă de 15 ani instalează edeme palpebrale şi ale membrelor inferioare; sumarul de urină prezintă: proteinurie dozabilă, hematii foarte frecvente, leucocite relativ frecvente, cilindri eritrocitari. Diagnosticul cel mai probabil este:

A. nefrită tubulointerstiţială acută;
B. pielonefrită acută;
C. pielocistită acută;
D. glomerulonefrită difuză acută;
E. insuficienţă renală cronică.

Corect : D

175. Sumar de urină cu: proteine nor fin, leucocite rare, hematii rare, uree urinară 3 grame/l, diureză 4000 ml/zi, densitate 1003 poate fi întâlnit în:

A. nefropatii interstiţiale cronice cu suficienţă funcţională renală;
B. insuficienţă renală acută în faza de reluare a diurezei;
C. nefropatii glomerulare acute;
D. nefropatii glomerulare cornice;
E. hipertensiunea arterială renovasculară.

Corect : A, B

176. Pacient în vârstă de 70 de ani cu adenom de prostată, instalează polachiurie diurnă; diagnostic probabil:

A. cancer de prostată;
B. stricturi uretrale;
C. pielonefrită cronică;
D. litiază vezicală;
E. insuficienţă renală cronică.

Corect : D

177. Pacient în vârstă de 50 ani, cu numeroase intervenţii chirurgicale pentru litiază renală în antecedente; sumar de urină cu pH alcalin; uroculturi pozitive cu Proteus; radiologic calcul coraliform rinichi drept; tipul probabil de litiază:

A. cistinică;
B. oxalică;
C. de fosfat de calciu;
D. urică;
E. struvită.

Corect : E

178. Clearance-ul de creatinină la un bolnav cu insuficienţă renală cronică în stadiul uremic :

A. subestimează rata filtrării glomerulare;
B. are valori între 60-80 ml/minut;
C. subestimează reabsorbţia tubulară;

D. supraestimează reabsorbția tubulară;
E. supraestimează rata filtrării glomerulare.

Corect : E

179. Elementul capital, sine qua non, al insuficienței renale acute intrinseci este:

A. oliguria;
B. anuria;
C. creșterea retenției azotate;
D. edemul;
E. hipertensiunea arterială.

Corect: C

180. Creșteri pasagere, tranzitorii ale ureei sanguine pot apărea în:

A. după ingestie crescută de proteine;
B. după nefrectomie;
C. în necroza corticală bilaterală;
D. în glomerulonefrita rapid progresivă;
E. în infecții pulmonare severe.

Corect: A, B, E

181. Bolnavă în vârstă de 38 ani, cu sterilitate primară, fenomene polachidisurice de 2 ani și tratament antibiotic intermitent cu Ampicilină, Nitrofurantoin, Tetraciclină, Negram; care din următoarele posibilități de diagnostic vi se pare cea mai probabilă:

A. infecție cu Neisseria;
B. infecție cu bacilul Koch;
C. infecție cu Chlamydia;
D. infecție cu Coxsackie;
E. sindrom uretral.

Corect: B

182. Bolnav cu glicemie 98mg%, diureză/24 h = 24 litri; diagnostic probabil:

A. diabet insipid;
B. diabet zaharat nefrogen;
C. diabet zaharat;
D. tubulopatie acută;
E. glicogenoza von Giercke.

Corect: A

183. Sumarul de urină din nefroscleroza hipertensivă are ca elemente caracteristice:

A. subizostenurie;
B. cilindri eritrocitari;
C. cilindri leucocitari;
D. hematurie;
E. leucociturie.

Corect : nici unul

184. Rația zilnică de proteine la un bolnav cu diureză/24 h de 2500 ml și uree urinară de 2 g/litru este:

A. 30 grame;
B. 15 grame;
C. 60 grame;
D. 100 grame;
E. 400 grame.

Corect : A

185. Examenul obiectiv în pielocistita cronică evidențiază:

A. colorație pseudo-adisoniană a tegumentelor;
B. facies pletoric;
C. Giordano pozitiv;
D. nefromegalie unilaterală;
E. nefromegalie bilaterală.

Corect: C

186. Elementele esențiale ale patogeniei necrozei tubulare acute sunt:

A. ischemia;
B. nefrotoxine;
C. hiperparatiroidismul;
D. intoxicația cu aluminiu;
E. hipertensiunea arterială.

Corect: A, B

187. Cauzele infarctului renal sunt embolusuri cu punct de plecare:

A. varice ale membrelor inferioare;
B. tromboflebita profundă membre inferioare;
C. tromboflebita superficială membre inferioare;
D. tromboflebita migratorie;
E. endocardita infecțioasă.

Corect : E

188. Cistita acută hemoragică este produsă de:

A. Proteus;
B. Chlamydia;
C. Escherichia Coli;
D. adenovirusuri tip II;
E. fungi.

Corect: C, D

189. Infecțiile urinare fungice sunt mai frecvent întâlnite:

A. după imunodepresie;
B. în cursul antibioterapiei;
C. la cateterizații urinar;

D. după antibioterapie;
E. la diabetici.

Corect : A, B, C, D, E

190. Reducerea absorbției facultative de apă se traduce clinic prin:

A. disurie;
B. hipertensiune arterială;
C. poliurie;
D. opsiurie;
E. oligurie.

Corect : C

191. Polachiuria în glomerulopatiile cronice se datorează:

A. hipertensiunii arteriale;
B. proteinuriei;
C. hematuriei;
D. enzimelor lizozomale;
E. trombozei de venă renală;

Corect: nici unul

192. Micțiunea imperioasă este întâlnită în:

A. oligurie;
B. anurie;
C. refluxul vezicoureteral;
D. hematuria macroscopică;
E. hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Corect: nici unul

193. Hematurie totală la proba celor 3 pahare întâlnim în:

A. uropatie obstructivă;
B. suferințe vezicale;
C. suferințe uretrale;
D. glomerulopatii;
E. tubulopatii.

Corect: D

194. Clonidina în tratamentul hipertensiunii arteriale din insuficiența renală cronică:

A. doză maximă 2 g/zi;
B. se administrează în doză unică, dimineața;
C. se administrează obligatoriu în 3 prize;
D. produce fenomene lupus-like;
E. se administrează în doză unică, seara.

Corect: C

195. Tratamentul cu doză unică de antibiotic se recomandă:

A. în litiaza reno-urinară;
B. în pielonefrita cronică;
C. în glomerulonefrite acute;
D. la diabetici;
E. în pielonefrita acută.

Corect: nici unul

196. Bolnav uremic cu kalemie 7,5 mg%; prima măsură terapeutică poate fi:

A. rășini schimbătoare de ioni;
B. perfuzie cu bicarbonat de sodiu;
C. manitol intravenos;
D. carbonat de calciu;
E. dializă peritoneală.

Corect : B

197. Aportul zilnic de proteine la dializatul cronic este de:

A. 30 - 50 g;
B. 300 g;
C. 1,2-1,4 g/kg;
D. 500 mg;
E. 3-5 g.

Corect: C

198. Polachiuria din insuficiența renală acută poate avea drept cauză:

A. sechele neurologice;
B. poliuria;
C. hipertensiunea arterială;
D. opsiuria;
E. lipiduria.

Corect: B

199. Leucocitele peroxidazo-pozitive din urină:

A. apar în neoplasmul renal;
B. sunt un indicator al bacteriuriei asimptomatice;
C. indică o suferință glomerulară cronică;
D. indicator pentru nefropatie interstițială cronică bacteriană;
E. indicator al pielocistitei cronice.

Corect: D

200. Dismorfismul eritrocitelor urinare:

A. are aceeași semnificație ca și cilindruria eritrocitară;
B. semnifică o leziune glomerulară;
C. apare în necroza tubulară acută;
D. este marker al bolii lanțurilor ușoare;
E. însoțește tuberculoza renală.

Corect: A, B